ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1951 N° 30

Contribution à l'Etude du Toluène de son action Anthelminthique chez les carnivores domestiques

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VETERINAIRE

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en juillet 1951

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

BERNARD PUICHAUD

Né le 30 Avril 1925 à Moncoutant (Deux-Sèvres)

JURY
- Président : M. CAUJOLLE Professeur à la Faculté de Médecine
- Assesseurs : M. BRIZARD Professeur à l'Ecole Vétérinaire
- Assesseurs : M. GODFRAIN Professeur à l'Ecole Vétérinaire

TOULOUSE

IMPRIMERIE ARTISANALE.

IMP. ART. 32, av. de Courrège - TOULOUSE

1951

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1951 N° 30

Contribution à l'Etude du Toluène de son action Anthelminthique chez les carnivores domestiques

THÈSE

POUR LE DOCTORAT VETERINAIRE

(DIPLOME D'ETAT)

Présentée et soutenue publiquement en juillet 1951

devant la

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

BERNARD PUICHAUD

Né le 30 Avril 1925 à Moncoutant (Deux-Sèvres)

JURY

Président : M. CAUJOLLE Professeur à la Faculté de Médecine

Assesseurs : M. BRIZARD Professeur à l'Ecole Vétérinaire

M. GODFRAIN Professeur à l'Ecole Vétérinaire

TOULOUSE

IMPRIMERIE ARTISANALE,

IMP. ART. 32, av. de Courrège - TOULOUSE

1951

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

	MM.
Directeur honoraire	MARTIN.
Professeur honoraire	LECLAINCHE.
Directeur	PONS.

PROFESSEURS

Chimie et Pharmacie	GODFRAIN.
Anatomie	FLORENTIN.
Physiologie	BRUNAUD.
Anatomie Pathologique. Inspection des Viandes	LOMBARD.
Parasitologie	BRIZARD.
Médecine	DARRASPEN.
Chirurgie	LASSERRE.
Pathologie du Bétail	BERTHELON.
Maladies Microbiennes	SAURAT.
Zootechnie	PONS.

AGRÉGÉS

Anatomie	BENOIT.
Médecine	FLORIO.
Chirurgie	PUGET.

CHEFS DE TRAVAUX

Pathologie du Bétail	TOURNUT.
Maladies Microbiennes	LAUTIÉ.
Physiologie	LABOUCHE.

COURS COMPLÉMENTAIRE

Pisciculture et maladies des Poissons	SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR CAUJOLLE
Professeur de Parmacie
Chevalier de la Légion d'Honneur

Pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse.
Hommage respectueux.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRIZARD
de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse

En témoignage de gratitude pour l'aide bienveillante qu'il a bien voulu nous accorder dans l'élaboration de ce travail.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GODFRAIN
de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse

A qui nous devons le sujet de notre thèse. En gage de notre profonde gratitude.

A TOUS NOS MAITRES
DE L'ECOLE DE TOULOUSE

Hommages respectueux.

A MON PERE, A MA MERE

Humble témoignage de mon affection filiale et de ma reconnaissance pour tous les sacrifices qu'ils se sont imposés pour moi.

A MA FEMME,
MON PETIT CHRISTIAN ET MA PETITE MARTINE

Objets de toute ma tendresse.

A MA TANTE MADELEINE

A qui je dois mes premières études.

A MES BEAUX-PARENTS

Gage d'affection.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

INTRODUCTION

Les affections parasitaires des carnivores domestiques son textrêmement fréquentes, les helminthiases tout particulièrement, et, s'il est habituel d'entendre un propriétaire se plaindre de ce que son chien a des vers, il n'est pas rare non plus de le voir administrer d'autorité certaines spécialités dont le moins que l'on en puisse dire est qu'elles ne sont pas sans danger.

Il nous a donc semblé intéressant, au seuil de notre carrière vétérinaire, de contribuer à l'étude d'une substance bien connue des chimistes, mais, semble-t-il, ignorée de la pharmacopée françaçisçe : le Toluène.

Dans ce but, après avoir donné un aperçu de sa préparation industrielle, ses propriétés chimiques, physiques, en marquant la place qui lui revient dans les grandes synthèses de la chimie pharmaceutique plus particulièrement, nous avons essayé, par l'étude de son métabolisme dans les organismes supérieurs, d'expliquer son faible pouvoir toxique avant d'entreprendre une étude comparative de son action anthelminthique chez nos carnivores domestiques.

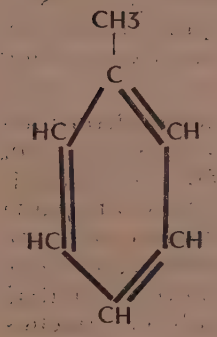
En tirant enfin les conclusions de cette modeste étude, nous espérons avoir contribué à donner au Toluène, la place à laquelle il peut prétendre en thérapeutique anthelminthique.

Qu'il nous soit permis d'exprimer ici nos remerciements à Messieurs les Professeurs BRIZARD et GODFRAIN *pour les conseils éclairés qu'ils nous ont si généreusement prodigués.*

Puissent tous nos maîtres qui se sont consacrés à notre éducation médicale, y trouver un modeste hommage de notre gratitude.

CHAPITRE PREMIER

LE TOLUENE $C_6H_5-CH_3$



Le Toluène ou Monométhyl benzène, ou Phényl Méthane, a été découvert par Pelletier et Walter en 1837, dans les sous-produits de la fabrication du gaz d'éclairage et, 4 ans plus tard, Sainte Claire Deville l'a caractérisé dans les produits de distillation du Baume de Tolu. Il existe dans la plupart des pétroles et se retire industriellement des huilles légères du goudron de houille.

Préparation du Toluène. — Bien que la présence du Chlorure d'aluminium permette la synthèse industrielle du Coluène, par fixation d'une chaîne latérale sur un noyau aromatique, le procédé le plus recommandable pour l'obtenir pur consiste à passer par le diazoïque d'une toluidine. Nous savons, en effet, qu'une amine primaire aliphatique traitée par l'acide nitreux à 0° permet d'isoler un sel de diazoïque, en l'espèce une diazotoluidine, laquelle, sous l'action d'un alcool aliphatique saturé, en présence de sulfate de cuivre ou de chlorure stanneux en milieu alcalin, déterminera la réduction de la diazotoluidine en toluène.

Pour nos expérimentations, les Laboratoires d'opochimiothérapie « Opolabo » nous ont procuré du Toluène tel que le commerce le livre et provenant du fractionnement du Benzol obtenu lors de la distillation fractionnée des goudrons de houille.

Traitement des Goudrons de Houille :

Au sortir des fours à coke où le charbon est porté à la température d'environ 1.200°, le gaz est refroidi

dans des jeux d'orgue et abandonne le goudron que l'on récolte dans le barillet.

Le produit brut ainsi obtenu contient de l'eau ammoniacale (eau de gaz) qu'il est absolument nécessaire de lui enlever. En effet, lors de la distillation, un mélange de goudron et d'eau ammoniacale émulsionnerait à tel point que les cornues de distillation déborderaient.

Les opérations comprennent donc : la *Décantation*, puis la *Déshydratation* et la *Distillation* du Goudron.

a) *Décantation du Goudron.* — Celle-ci permet de séparer l'eau ammoniacale qui sera utilisée par l'usine à sulfate d'ammoniaque du Goudron plus dense, recueilli à la partie inférieure du bac de Décantation dans un bac à « goudron décanté ».

b) *Déshydratation du Goudron.* — Le goudron bien décanté contient encore en moyenne 4 à 5 % d'eau qu'il convient de séparer avant de procéder à la distillation proprement dite. Par gravité, le goudron passe dans l'appareil à déshydrater qui est constitué par une sole inclinée chauffée, soit par la vapeur d'eau, soit par les vapeurs de goudron distillé. Le goudron canalisé au moyen de cloisons transversales s'écoule en couches minces, ce qui favorise le dégagement de l'eau ammoniacale et de l'huile légère. Il sort de l'appareil à la température de 130 à 135° et se trouve complètement déshydraté.

L'eau ammoniacale et les huiles légères chassées lors de ce premier chauffage et qui sortent ensemble de l'appareil, sont refroidies dans un condenseur, on les sépare et les dirige dans des bacs de recettes.

Les huiles légères en faible quantité (1 à 1,5 de goudron), sont recueillies et envoyées à la rectification avec les Benzols extraits du gaz tandis que les eaux ammoniacales sont jointes aux précédentes et envoyées à l'usine de sulfate d'ammoniaque.

c) *Distillation proprement dite.* — Le goudron chaud déshydraté ainsi obtenu est chargé dans une cornue et la distillation ne commencera qu'après deux à trois heures et sera conduite le plus régulièrement possible pour effectuer les fractionnements suivants :

Jusqu'à 230 à 240° . . . . . Huiles moyennes
» 240 à 270° . . . . . Huiles lourdes
» 270 à 350° . . . . . Huiles anthracéniques

Les températures étant lues sur un thermomètre

placé dans les vapeurs. Si l'on travaille sous vide, la pompe à vide est mise en marche généralement lorsque la température marque 270°. Dans ces conditions, l'opération ne peut plus, pratiquement être suivie au thermomètre. Il convient de régler en se basant sur la quantité d'huile anthracénique distillée et de contrôler par des essais de laboratoire.

Les vapeurs distillées passent dans un condenseur réfrigérant et les distillats sont recueillis dans des « bacs de recette ».

La distillation terminée, le « brai » refroidi, pour éviter tout danger d'inflammation spontanée et émission de vapeurs sera recueilli dans les fosses à brai pour être utilisé dans la fabrication de briquettes, boulets, enduits pour calfatages, cartons bitumés, etc... Lorsqu'il est remélangé aux huiles résiduaires de la cristallisation de l'anthracène, il est alors employé en grande partie au revêtement des routes sous le nom de « goudron reconstitué ».

TRAITEMENT DES PRODUITS DE PREMIÈRE DISTILLATION :

— *Les Huiles légères*, sont jointes au Benzol brut provenant du débenzolage brut des gaz.

— Les autres huiles, ou tout au moins une partie sont soumises à une seconde distillation qui permet une séparation plus poussée des constituants du goudron. Cette redistillation s'effectue dans une cornue. L'appareil de distillation des Etablissements EGROT à Paris, est muni, en outre, d'une colonne en fonte spécialement agencée pour pratiquer une analyse des vapeurs distillées, ce qui permet d'obtenir des produits de composition bien définis.

La rectification des huiles moyennes et lourdes conduit aux fractions suivantes :

	Points d'ébullition (sous 760 mm.)
Benzol lourd	130 à 165°
Huile phénolique	165 à 195°
Huile à naphtalène	195 à 220°
Huile utilisée au débenzolage (à la conservation du bois)	220 à 270 - 280°

TRAITEMENT DES HUILES LÉGÈRES ET DÉBENZOLAGE DES GAZ:

Nous avons vu que les huiles légères dégagées lors de la déshydratation du goudron étaient jointes au produit résultant du débenzolage des gaz.

Voici en quoi consiste le débenzolage : Le Gaz de Houille contient par m³, environ 30 grammes de dérivés benzéniques longtemps laissés en pure perte dans le gaz d'éclairage. Actuellement, on procède à leur extraction en lavant le gaz au moyen d'huile lourde de houille qui dissout le benzol. L'huile chargée de benzol est soumise au désessenciement par distillation fractionnée. On sépare ainsi le benzol tandis que l'huile lourde régénérée est renvoyée dans le cycle des opérations.

L'extraction du benzol du gaz se fait dans des laveurs spéciaux garnis à l'intérieur de claies en bois à grande surface de contact. A la suite de ces laveurs, il existe un séparateur spécial qui retient la petite quantité d'huile mécaniquement entraînée par les gaz. L'huile benzolée ainsi obtenue est soumise au désessenciement que l'on peut effectuer à la pression atmosphérique ou sous pression réduite.

FRACTIONNEMENT DU BENZOL — OBTENTION DU BENZÈNE ET DU TOLUÈNE :

Le Benzol ainsi obtenu est un produit assez complexe. Outre le *Benzène* et le *Toluène*, il renferme des produits plus légers (naphte léger) des dérivés phénoliques, des composés azotés (bases pyridiques). Pour séparer ces différents composés, les procédés physiques ne suffisent plus et il est nécessaire d'y adjoindre des traitements par des réactifs chimiques.

L'*acide sulfurique* concentré entraîne les oléfines et les dérivés azotés. On sépare dans cette opération la couche benzolique d'une part, et, d'autre part, des jus acides d'où on extrait la pyridine.

La couche benzolique est ensuite lavée à l'eau, puis, à la soude diluée qui enlève les phénols et les sulfoconjugués formés lors du traitement sulfurique.

Ces opérations se font dans les laveuses à benzol, récipients en tôle d'acier, à plombage intérieur adhérent, de 2 à 10 mètres cubes.

Les Huiles légères ainsi lavées se rendent dans une « caisse de chauffage » où on maintient une température réglée. Il se produit alors une première rectification qui a pour but d'éliminer les impuretés de tête (naphte léger).

Les vapeurs distillées sortent de la caisse de chauffage, montent dans une colonne, épurent dans la partie inférieure le benzol brut descendant, se concentrent

en produits de tête dans la partie supérieure et passent par un condenseur ; le tout étant réglé pour recueillir des produits de tête mélangés à très peu de benzène.

De la Caisse de Chauffage mentionnée ci-dessus, part une tuyauterie de trop plein amenant le benzol dans une colonne destinée à l'extraction du benzène pur.

Le refus de l'appareil à benzène est amené par une tuyauterie de trop plein dans un autre appareil aux dimensions spécialement adaptées à l'obtention du toluène pur.

Enfin, par le trop-plein de la caisse de l'appareil à toluène, on extrait un résidu composé d'un mélange solvant-naphta (mélange de xylènes et de cumènes). « monte-jus » et refoulé dans l'appareil de rectification discontinu en vue de l'extraction des xylols ou du solvant-naphta (mélange de xylènes et de cumènes).

Ces appareils sont susceptibles d'être garantis par les fabricants comme fournissant la totalité du benzène et du toluène contenus dans le produit à traiter sous un état de pureté telle qu'ils passent à l'essai par distillation fractionnée dans un intervalle de 0°5.

CHAPITRE II

PROPRIETES PHYSIQUES DU TOLUENE
CONDITIONS DE PURETE

Le Toluène est un liquide d'odeur benzénique, possédant d'après TIMMERMANS et MARTIN les Ctes suivantes :

F = —95°0 Eb = 110°80 d15 = 0,87160
$n^{15}D$ = 1,49985 d20 = 0,85770

Le toluène est orthorhombique.

Avec l'anhydride sulfureux liquide, DE CARLI a caractérisé les deux composés :

C6 H5—CH3, 2SO2 dont F = —85°5
C6 H5—CH3, 3SO2 dont F = —80°

Le toluène et l'acétone sont miscibles en toutes proportions (WALTON et JENKINS). Le toluène et le benzène donnent un eutectique ayant pour coordonnées —103° et 85 % de toluène.

La constante diélectrique à 20° est égale à 2,335, celle de KERR vaut 7×10 —8.

On donne :

0.404 pour la chaleur spécifique à 16°
86,50 pour la chaleur latente de vaporisation.
28,4 C.G.S. pour la tension superficielle à 20°
10.146 calories pour la chaleur de combustion moléculaire sous volume constant.

Conditions de pureté. — Le Toluène que nous avons utilisé, provenant, comme nous l'avons indiqué du fractionnement du Benzol, ne figure pas à la pharmacopée française, comme essais, ce sont ceux indiqués par la pharmacopée allemande qui ont été exécutés :

Densité : de 0,863 à 0,865.

Ce Toluène doit être miscible à l'éther, l'alcool et au sulfure de carbone.

2 cc. de Toluène agités avec 2 cc. d'acide sulfurique ne doivent communiquer à ce dernier qu'une légère teinte jaune.

Enfin, 5 cc. de Toluène ne doivent pas laisser de résidu appréciable après évaporation.

CHAPITRE III

PROPRIETES CHIMIQUES DU TOLUENE PRINCIPAUX DERIVES UTILISES EN CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Le Toluène joint à certaines propriétés des hydrocarbures de la série grasse (dues à sa chaîne latérale CH3), celles des dérivés aromatiques.

Action du Chlore et du Brome. — L'halogénation peut s'effectuer dans le noyau et dans la chaîne latérale.

Le Chlore, réagissant sur le Toluène en présence de catalyseurs (I, Sb Cl5, Fe, Al, Cl3...) se fixe sur le noyau et donne le Chlorotoluène (ortho en majeure partie). Mais, habituellement, pour obtenir à l'état de pureté les dérivés halogénés sur le noyau, on part des Toluidines que l'on diazote et traite suivant la méthode Sandmayer-Gatterman (Les sels de cuivre permettent la réduction des diazoïques par les hydracides en dérivés halogénés, aliphatiques).

A chaud, la chloruration s'effectue dans la chaîne latérale et donne successivement le chlorure de benzyle, le chlorure de benzylidène et le chlorure de benzényle.

Le Brome se comporte de façon analogue.

Ces composés possèdent évidemment toutes les propriétés des dérivés allogénés aliphatiques. En particulier, nous verrons que traités par les agents d'hydrolyse, ils conduisent respectivement à l'alcool benzylique, à l'aldéhyde et à l'acide benzoïque.

Pour les obtenir, on fait agir directement du chlore sur le toluène chauffé à une température voisine de l'ébullition, on règle l'action du chlore en se basant sur les variations de la densité et du point d'ébullition du liquide. Le produit chloré est, après lavage et décantation, purifié par distillation.

Le *Chlorure de Benzyle* est un produit de première importance fréquemment utilisé en synthèse organique.

L'*Alcool Benzylique* est obtenu par action du Chlorure de Benzyle sur la potasse. On utilise seulement quelques esters.

L'*Aldéhyde Benzoïque* était autrefois obtenu à partir de tourteaux d'amandes amères après hydrolyses fermentaires de l'amygdaline qu'ils contiennent. Le produit industriel utilisé dans de nombreuses synthèses est préparé actuellement, soit par oxydation du Toluène et du Chlorure de Benzyle, soit par Hydrolyse du Chlorure de Benzylydène ; mais le produit ainsi obtenu retient toujours une petite quantité d'halogène qui exclut le produit de nombreux emplois.

Rappelons ici quelques réactions importantes de l'Aldéhyde Benzoïque intéressant l'industrie pharmaceutique :

Le *Benzaldéhyde*, en présence d'alcool benzylique et de Sodium conduit au *benzoate de benzyle*, puissant acaricide et à l'intérieur, antispasmodique analogue à la papavérine. Condensé avec les éléments de l'acide acétique (anhydride acétique et acétate de sodium), l'Aldéhyde benzoïque donne l'acide cinnamique. Avec l'Aldéhyde Ethylique ,on obtient l'aldéhyde cinnamique. Ces dérivés cinnamiques employés en thérapeutique sont le sel de sodium (hétol) et l'ester benzylique (cinnozyl) qui influencerait favorablement certains processus tuberculeux.

L'*Acide Benzoïque*, bien qu'il existe dans le benjoin, l'Acide Benzoïque que l'on retrouve sous forme d'Acide Hippurique dans l'urine des herbivores peut être synthétisé en traitant le Toluène par l'Acide Azotique à 15 % ou le Permanganate de Potassium. C'est un antiseptique utilisé surtout sous forme de sels :

— Le Benzoate de Sodium.
— Le Benzoate d'Ammonium.
— Le Benzoate de Lithium.

Ces Benzoates, et surtout le Benzoate de Sodium sont utilisés dans les bronchites et autres affections pulmonaires. Le Benzoate de Sodium aurait également des propriétés diurétiques et cholagogues.

Sulfonation du Toluène. — Les acides Toluènes sulfoniques utilisés dans l'industrie pharmaceutique sont :

Le dérivé Ortho d'où on passe à la saccharine et

aux Sulfones phtaléines et le dérivé Para, matière première de la fabrication des Chloramines.

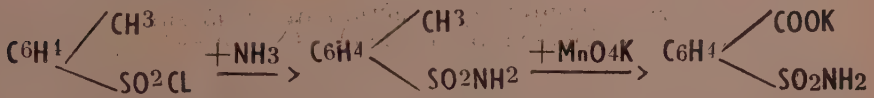
Le Toluène traité à chaud par son volume d'acide sulfurique, donne presque exclusivement des dérivés Para 75 % que l'on purifie par cristallisation de son sel de sodium. La sulfonation effectuée à température aussi basse que possible par l'acide fumant à 10 % de SO3 donne, en majeure partie, le dérivé Ortho souillé de Para.

Pour les séparer, on traite le sel de sodium brut par le pentachlorure de phosphore. On obtient ainsi les Toluènes Sulfo Chlorure Ortho et Para.

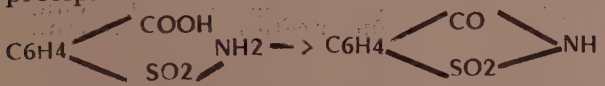
Par refroidissement énergique, on provoque la cristallisation du dérivé Para. Après essorage on isole le dérivé Ortho par distillation fractionnée.

a) *Dérivés de l'Acide Ortho Toluène Sulfonique*

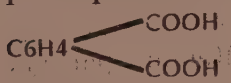
Pour passer de l'Ortho Toluène sulfo Chlorure à la Saccharine, on le traite par l'Ammoniaque. Le dérivé Sulfamidé qui en résulte est oxydé par le Permanganate de Potassium.



De ce sel de potassium on libère, par addition d'Acide Chlorhydrique un acide sulfamidé qui se déshydrate spontanément en saccharine peu soluble qui précipite.

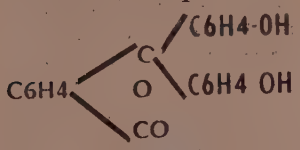


Les *Sulfones phtaléines.* — Ces composés sont aux phtaléines ce que l'Acide Sulfo-benzoïque est à l'Acide phtalique :

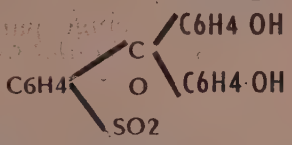


Acide Phtalique

Acide Sulfo-benzoïque



Phénol phtaléine



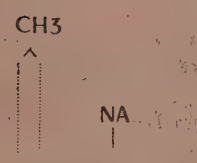
Phénol Sulfone phtaléine.

La matière première de cette préparation est l'Acide Ortho sulfobenzoïque obtenu par oxydation permanganique en milieu acide de l'Ortho Toluène Sulfamide préparé au cours de la fabrication de la saccharine. Le Chlorure de cet acide obtenu avec PCl5 traité par le phénol à 120° donne la phénolsulfone phtaléine utilisée dans l'examen des fonctions rénales.

Parmi les phtaléines mercurielles dans lesquelles le mercure est dissimulé et dont quelques-uns sont utilisés comme antiseptiques, nous ne citerons que : le mercurochrome, Flavurol, puissant antiseptique ; le Neuvasurol, diurétique et antisyphilitique, ainsi que ses dérivés : Neptal ou 440B de Fourneau et Salygan.

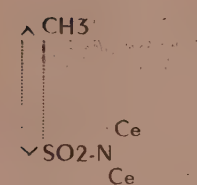
b) *Dérivés de l'Acide Para Toluène Sulfonique*

Les Chloramines résultent des agents de Chloruration sur les Sulfamides. La dénomination de chloramine est impropre car ces dérivés ne sont pas des dérivés aminés. On utilise les sulfamides monochlorées et bichlorées.

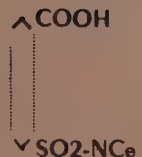


Chloramine T ou Tochlorine. — S'obtient par action du PCl5 sur le Toluène Parasulfonate de Sodium. Le dérivé Chloro-Sulfoné est transformé par l'ammoniaque en Toluène Sulfamide que l'on transforme par l'hypochlorite de sodium en milieu fortement alcalin en sulfamide monochlorée.

C'est une poudre cristalline blanche, très soluble dans l'eau de conservation pratiquement indéfinie, utilisée en solution aqueuse qui ne doit pas être chauffée dans le lavage des plaies, en urologie et gynécologie. Enfin, la Tochlorine, permet à la dose de 0 gr. 02 par litre d'eau, de réaliser aisément en toute circonstance la javellisation sans goût désagréable.



Dichloramine T. — S'obtient en traitant la Paratoluène sulfamide par une solution aqueuse deChlorure de Chaux et en acidifiant progressivement le mélange par l'Acide acétique. La Dichloramine formée est extraite par le Chloroforme en milieu acide. Elle est employée en solution dans des mélanges de consistance huileuse provenant de l'action du Cl sur l'Eucalyptol ou la Paraffine.



Halozone. — C'est le type des dérivés dans lesquels se trouvent rassemblés sur une même molécule le groupe chloro-sulfamide et une fonction acide. Pour l'obtenir, on oxyde par le Bichromate de Potassium la p. Toluène Sulfamide. On obtient l'acide p. sulfamidobenzoïque lequel, neutralisé par la soude et traité à froid par un courant de chlore précipite. On le sèche dans le vide, c'est un produit utilisé aux mêmes fins que la Tochlorine.

Le Pantosept en est le Sel de Sodium, et les produits désignés sous les noms d'Activine, Chlorazone, Tolamine, Septamine, Jovanyl, sont des Chloramines.

Esters de l'Acide Para Amino Benzoïque. — L'oxidation directe du para nitro Toluène par le Permanganate de Potassium ou l'Acide Chromique conduit à l'acide p. nitro benzoïque dont la réduction fournit le dérivé aminé. Son estérification permet d'obtenir de nombreux anesthésiques locaux parmi lesquels nous ne citerons que : l'anesthésine - le Scuroforme - la Novocaïne - la Butelline.

En résumé, le Toluène occupe, en chimie pharmaceutique, une place prépondérante car il entre dans la fabrication d'un grand nombre de produits.

CHAPITRE IV

TOXICITE DU TOLUENE ET METABOLISME

Bien que les études relatives à la toxicité du Toluène soient encore fragmentaires et incomplètes, diverses observations cliniques se rapportant au benzolisme en particulier et des intoxications expérimentales sur des animaux de laboratoire nous permettent néanmoins de comprendre le métabolisme du Toluène et de mettre le clinicien en garde contre certains accidents résultant de l'usage sans mesure du Toluène.

MÉTABOLISME DU TOLUÈNE :

Le Toluène, comme nous l'avons vu, occupe une place intermédiaire entre le Benzène et ses homologues supérieurs. Il en sera donc de même de son métabolisme chez les organismes.

Une fois retenu dans l'organisme supérieur et véhiculé par le sang, comme toutes les substances toxiques d'origine endogène ou exogène, le toluène sera capté par le système réticulo endothélial hépatique qui le neutralisera par des réactions chimiques variées (oxydation, sulfo-conjugaison et glycuro-conjugaison).

a) La majeure partie du Toluène subit d'abord l'oxydation, laquelle fournit une forte proportion d'acide benzoïque et des produits phénoliques en petite quantité.

b) L'acide benzoïque formé sous l'action du glycocolle est éliminé sous forme d'acide hippurique et d'acide Toluique, lequel, avec le glycocolle, formera l'acide Tolurique.

c) Les produits phénoliques (crésols) subissent également les processus de détoxication organique. Une faible proportion peut être éliminée directement dans les urines, mais l'organisme se défend contre l'invasion de ces dérivés phénoliques en faisant jouer la sulfo-

conjugaison avec l'acide sulfurique. Les crésols se transformeront ainsi en esters crésyl sulfurique éliminés sous forme de crésyl sulfate.

Nous pouvons donc ainsi résumer cette série de phénomènes d'après le schéma emprunté à DUVOIR, LEROUX, DEROBERT.

Ce Métabolisme sera identique avec les autres homologues du Benzène : Xylènes, Cumènes, Cymènes. Les *Xylènes* se transformant par oxydation en Ac. Benzoïque et Xylénols, ces derniers sont éliminés par l'intermédiaire de l'Acide Sulfurique en Xylényls sulfatés.

Les *Cumènes* ou Diméthyl benzènes s'oxydent en six isomères, les acides Xylyliques qui peuvent s'éliminer sous forme d'Ac. Diméthyl hippurique par conjugaison avec le Glycocolle.

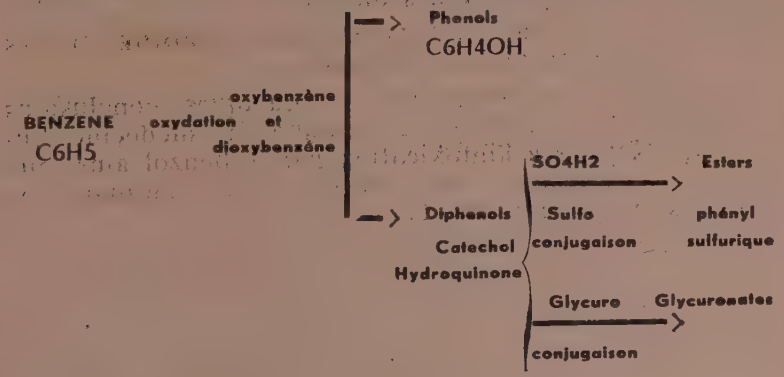
Quant aux *Cymènes*, l'oxydation de ceux-ci conduit à l'Ac. Para-Tolujque et l'élimination se fait sous forme d'Ac. Tolurique ou Ac. Méthyl hippurique (ils peuvent cependant donner un produit phénolique qui serait le thymol).

Ainsi, Cumènes et Cymènes se comportent sensiblement vis-à-vis de l'organisme comme le Toluène et le Xylène.

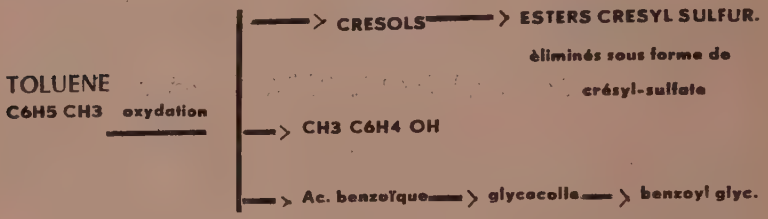
MÉTABOLISME DU BENZÈNE :

Tandis que dans l'oxydation du Toluène et des autres homologues du Benzène, la production des phénols, corps essentiellement nocifs, est faible, dans l'oxydation du Benzène, la formation de Phénols et Diphénols (Catéchol et Hydroquinone) est prépondérante après être passée vraisemblablement par un stade d'oxydation intermédiaire (oxybenzène ou dioxybenzène comme le pensent GUEFFROY et LUCK).

Une petite quantité de phénols libre pourrait être éliminée directement dans les urines, comme dans le



cas de l'oxydation du Toluène et les autres homologues supérieurs du benzène, mais ici, la grande quantité de ces phénols et diphénols formés oblige l'organisme à faire jouer plus intensément la sulfo-conjugaison et la glycurono-conjugaison comme l'indique cet autre schéma de Duvoir, Leroux et Derobert.



Par ailleurs, l'élimination sous forme de dérivés sulfo-conjugués entraîne les modifications des constantes soufrées urinaires et en particulier l'élévation du rapport $\frac{\text{soufre conjugué}}{\text{soufre total}}$ comme il a été montré chez le chien soumis à des inhalations de benzène par Callow et Heb en 1926.

La proportoin des phénols formés est fonction de l'intensité des processus d'oxydation et cette intensité varie suivant les individus. Quoi qu'il en soit, l'intoxication comme le montre Seghini, est toujours accompagnée de l'élévation dans le sang du taux des phénols libres ou conjugués. On pense que l'oxydation du benzène et de ses homologues supérieurs se fait dans le sang à la faveur de certaines oxydases localisées spécialement sur les globules blancs.

Intoxications par le Toluène chez l'homme et les animaux de laboratoire :

Nous allons rapporter ici quelques conclusions résultant de l'observation clinique en médecine humaine relatives à l'intoxication par le benzol ainsi que diverses expériences effectuées sur des animaux de laboratoire à l'aide du Toluène.

Nous savons, en effet, que le Benzol brut renferme en moyenne de 16 à 20 % de Toluène, il est donc permis de supposer que lors d'intoxications Benzoliques, le Toluène y prend une part active comme chacun des autres constituants.

Creyx et Bannel ont observé en 1943 avec Pierre Dervillée, P. L'Epée, une intoxication dans un but de suicide chez une jeune ouvrière ayant ingéré un verre de benzol brut (150 cc.).

Après une phase de brûlures gastriques, vomissements, coliques intestinales et prostration intense, la guérison fut complète en quelques jours. Au point de vue hématologique, ils ont pu noter une anémie légère, une leucopénie modérée et tendance à la neutropénie ainsi qu'un pourcentage particulièrement élevé de sulfo-conjugués urinaires. L'exploration des fonctions hépatiques et rénales ne leur a montré aucun symptôme d'insuffisance.

Ainsi donc, l'intoxication aiguë benzolique détermine, par voie digestive, des phénomènes d'ordre psychique, sensitif et moteur. Ils sont dus à l'action du toxique sur le système nerveux tout entier. Le benzol se comporte donc, dans les cas aigus, comme un véritable poison nerveux - Chambert.

Ces conclusions se rapprochent de celles observées par Seghini en 1941, par des injections intraveineuses hypodermique et respiratoires de Toluène pur chez le lapin :

L'intoxication provoquée par voie veineuse détermine une mort brutale en quelques minutes, précédée de phénomènes nerveux.

Tandis que l'intoxication provoquée par les voies sous-cutanées et respiratoires ne provoque qu'une anémie transitoire, suivie d'une leucopénie et leucocytose.

Sessat. qui expérimente avec le Toluol (produit commercial brut), dans lequel le Toluène entre comme constituant essentiel, arrive aux mêmes conclusions.

Il en serait de même chez la chèvre (P. Dervillers et P. L'Epée).

Enfin, Fabre ayant étudié comparativement au cours de l'intoxication expérimentale du lapin et du cobaye, la localisation dans l'organisme du benzène et du Toluène, montre que ces solvants se fixent de façon énergique et durable dans les centres nerveux ; la rate, la moëlle osseuse et les poils.

Il y aurait également rétention au niveau des Hé-

maties, ce qui ferait ressortir l'intérêt de la détermination du Benzène et du Toluène dans le sang pour apprécier l'état d'imprégnation de l'organisme.

Toxicité comparée des constituants du Benzol :

On a incriminé, dans les intoxications par le Benzol, d'une part, les impuretés du Benzol, par ailleurs, les constituant essentiels, à savoir le Benzène et ses homologues.

Les *impuretés* contenues dans le Benzol sont des composés soufrés : Thiophène et Sulfure de Carbone. Ces substances toxiques d'après Kon et Abrest ne pourraient avoir qu'une influence secondaire car elles n'entrent qu'en proportions infimes dans la composition des benzols (1 % de CS2).

Les différents *hydro-carbures benzéniques* ont une toxicité variable suivant l'espèce animale sur laquelle ils sont expérimentés ;

— Chassevant et Garnier montrent que chez le chat le Benzène aurait une toxicité intermédiaire entre le Toluène et le Xylène.

— Lazarew, sur la souris montre que les effets du Toluène et du Xylène seraient supérieurs à ceux du Benzène.

Par contre,

— Rambousk trouve que le Benzène est trois fois plus toxique que le Toluène, ce qui est confirmé par les expériences de Hough et Freemann sur le chien.

D'une façon générale, l'expérimentation portant sur les Toluènes et les Xylènes conduit à penser que ces homologues ont une action un peu différente de celle du Benzène et sont moins toxiques que lui. Ils se comportent surtout comme des excitants des organes hémato-poïétiques, cette action excitante étant parfois précédée d'une phase transitoire d'anémie et de leucopénie (Batchelor, Cameron, Peterson, de Saram, Thomas, Mujamoto).

Mécanisme de ces intoxications. — Etant donné d'une part, la nocivité des phénols, d'autre part l'inocuité absolue de l'Ac. Benzoïque et des Ac. Toluiques, il paraît logique au permier abord d'attribuer essentiellement à la présence des phénols l'action toxique du Benzène et de ses homologues supérieurs. En réalité, dans le Métabolisme, l'action nocive semble plutôt être le fait de la sulfo-conjugaison déclenchée par la présence de Phénols et d'autant plus importante que la

quantité de Phénols formés est plus grande. Cette Sulfo-conjugaison, qui est très importante lors du Métabolisme du Benzène, est au contraire beaucoup plus réduite au cours du métabolisme du Toluène et du Xylène, par exemple, l'oxydation de ces produits ne donnant naissance qu'à peu de corps phénoliques.

Il faut, en effet, savoir que le processus de sulfo-conjugaison qui s'effectue de façon normale lors des premières expositions à la substance toxique parvient assez rapidement à un stage de dérèglement qui conditionnera l'intoxication.

Dans un premier temps, la sulfo-conjugaison accélérée et activée entraîne une mobilisation importante de la réserve soufrée, d'où chute de cette réserve bien mise en évidence par les recherches de Lœper, Cottet et Tanasesco et, en particulier, diminuiton du glutathion qui est le plus important des corps soufrés organiques. Cette diminution a été précisée dans la moëlle osseuse et le sang par Farher et Krache.

Dans un deuxième temps, la chute de la réserve soufrée, et en particulier du glutathion, entraîne :

1 - des modifications des oxydo-réductions cellulaires, capables à elles seules, d'après Warburg, d'engendrer des anomalies de la division cellulaire (la carence en glutathion pouvant être immédiatement suivie d'un arrêt de mitoses comme l'ont montré Rahn et Jahn.

2 - une chute de la réserve organique en Ac. Ascorbique d'où carence Ascorbique, succédant à la carence soufrée, ce qui est un fait désormais bien établi au cours de l'intoxication chronique par le Benzène (Friedmann et Roubinet, Pouneau et Delille). Cette carence Ascorbique qui est la conséquence primitive et obligatoire de la baisse du glutathion (ce dernier réduit l'Ac. Ascorbique oxydé au cours des phénomènes vitaux comme l'a montré Hopkins) peut être aggravée par la perte de l'organisme en Ac. Glycuronique à la suite de la glycuro-conjugaison.

La diminution de vitamines C, voire même sa carence, modifie les oxydo-réductions cellulaires qui se trouvent considérablement réduites et entraîne l'apparition des troubles sanguins suivant un mécanisme spécial. La carence en vitamines C se double vraisemblablement en une carence en vitamines du groupe B et peut-être en vitamines du groupe M.

Au fur et à mesure que le Benzène ou ses homo-

logues supérieurs pénètrent dans l'organisme, ils s'oxydent, se conjuguent, il se produit donc une diminution progressive des réserves soufrées et ascorbiques. Par suite de cette carence en corps soufrés, la sulfo-conjugaison se trouve forcée, le Benzène finit par ne plus être oxydé, il n'est plus éliminé et il s'amasse dans les tissus au premier rang desquels figure la moelle osseuse.

Si les homologues du Benzène sont moins nocifs que lui, il semble surtout que ce soit parce que leur oxydation ne donnant que peu de corps phénoliques, la carence en glutathion et en Ac. Ascorbique provoquée par la Sulfo-conjugaison ne saurait atteindre un taux dangereux. (Duvoir et Derobert).

Ainsi, l'augmentation des sulfo-conjugués urinaires n'est pas seulement le témoin d'une oxydation importante du benzène ou de ses homologues supérieurs dans l'organisme, elle est aussi un danger par l'élimination intense des composés sulfhydrilés qu'elle entraîne.

Toutefois, les notions de carence soufrée et de carence vitaminique, lesquelles, d'après les beaux travaux de Duvoir, Leroux et Derobert, ainsi que les recherches récentes semblent être à la base même de la pathogénie de l'intoxication benzolique, apparaît discutable à certains auteurs.

C'est ainsi que dans le traité des maladies professionnelles, dans le chapitre réservé au Benzolisme, Rieux et Bouillot écrivent :

« Il est peu probable que la formation des sulfo-
» conjugués provoque une carence soufrée de l'orga-
» nisme telle que les composés sulfhydrilés, et en par-
» ticulier le glutathion ne puissent plus se former en
» quantité normale. L'organisme garde à sa disposi-
» tion une quantité de soufre importante; qu'il se forme
» peu ou beaucoup de sulfo-conjugués urinaires, la ca-
» rence soufrée n'est pas à craindre. »

Ces auteurs pensent que les perturbations des phénomènes d'oxydo-réduction cellulaire sont liés surtout au fait qu'un corps hétérogène oxydable en l'occurence le benzène ou l'un de ses homologues, vient s'introduire dans un jeu normal des réactions fixant l'oxygène actif, pour se transformer en phénol, produit d'oxydation inutilisable pour l'organisme. Pourrait donc être toxique dans les mêmes conditions, tout individu chimique perturbant les réactions cellulaires

normales et fixant soit l'oxygène actif, soit l'hydrogène actif, soit l'eau utilisée par la cellule pour poursuivre normalement la suite physiologique de ses fonctions vitales.

Traitement des accidents d'intoxication. — Puisque l'administration de Toluène comparée à celle des composants du Benzol ne s'avère pas sans danger, il est nécessaire de rechercher les substances capables d'annihiler les effets nocifs redoutés. L'expérimentation, plutôt que la clinique, encore pauvre en fait d'observations, nous montre, ainsi que le métabolisme du Toluène et la pathogénie des accidents d'intoxication, le rôle prépondérant de la réserve soufrée organique et vitaminique. Aussi, est-ce vers l'emploi de ces substances que les recherches sont naturellement orientées.

Lœfer et ses élèves prétendent qu'une médication soufrée empêche les altérations dégénératives du parenchyme hépatique.

Duvoir, Derobert et Gyrnes montrent que l'hyposulfite de soude empêche la raction polyglobulique initiale, ne préserve de l'anémie secondaire, mais relève le taux des leucocytes ; le parenchyme hépatique ne présentant alors aucun caractèr microscopique de dégénérescence graisseuse. L'administration de vitamines C prolonge la polyglobulie primitive, provoquant une leucocytose légère et passagère, mais reste sans action sur les altérations hépatiques.

L'administration de vitamines B2 maintient le nombre des hématies à des chiffres normaux mais reste sans action sur la leucopénie et le parenchyme hépatique est sans lésion dégénérative. La vitamine B6 aurait une action identique mais moindre, elle empêche, en outre, la leucopénie.

Enfin, Seghini, en 1951, en administrant du glycocolle aux animaux intoxiqués à l'aide du Toluène par les voies sous-cutanées et respiratoires, tempère l'effet nocif du Toluène sur la série blanche ainsi que l'action excitante secondaire. Mais il ne peut rien contre la mort brutale en quelques minutes, précédée de phénomènes nerveux qui a suivi l'injection intraveineuse de Toluène chez le lapin.

Ainsi, les troubles consécutifs à l'intoxication benzolique, rapportés aux différents constituants du benzol, permettent de mieux comprendre la nocivité relative du Toluène. Il s'avère néanmoins que le Toluène est un corps peu toxique car les phénomènes morbides

signalés n'apparaissent qu'à la suite d'une introduction massive et brutale de Toluène dans l'organisme ou lors d'intoxications chroniques pendant des mois, voire même des années résultant de l'inhalation des vapeurs de Benzol (Benzolisme professionnel).

Malheureusement, la clinique et l'expérimentation sont encore trop pauvres en accidents consécutifs à l'ingestion per os de Toluène pur pour que nous puissions nous faire une opinion exacte sur cette importante question qui nous occupe. Le coefficient toxico-thérapeutique du Toluène reste à trouver mais il s'avère très grand si l'on s'en rapporte, comme nous allons le voir, aux nombreux essais qu'il nous a été possible d'effectuer dans un but anthelminthique.

CHAPITRE V

ADMINISTRATION DE TOLUENE ET TROUBLES CONSECUTIFS

Nous référant aux expérimentations américaines de F. D. Enzie aux services de la Production animale des U. S. A. relatives à l'étude comparative de l'action anthelmintique du Toluène et de certains de ses dérivés halogénés chez le chien, nous avons administré le Toluène dans des capsules de gélatine durcie ovalaires, d'une contenance de 1 à 2 cc. Nous l'avons administré aux doses de 0,2 à 0,5 cc. par kilog le poids vif d'animal, étendant nos expériences aux chats ; arrondissant le total à l'unité supérieure lorsque la dose calculée ne correspondait pas à un nombre entier de capsules. En particulier chez le chat et les jeunes chiots d'un poids inférieur à deux kilos, nous n'avons pas hésité à administrer une capsule entière de 1 cc. sans d'ailleurs avoir observé de troubles particuliers.

Les capsules étant légèrement humectées, pour favoriser leur déglutition, le patient est solidement maintenu sur une table à hauteur convenable. Un aide saisit la mâchoire inférieure de l'animal, d'une main, en pressant les lèvres entre les arcades dentaires. Le sujet ouvre alors largement la gueule et il suffit de projeter adroitement chaque capsule dans le fond de la gueule ainsi ouverte, celle-ci étant maintenue refermée quelques instants en massant quelques instants, d'avant en arrière, la gorge pour faciliter la déglutition à chaque capsule administrée.

Chez les sujets indociles, cette opération est rendue délicate. Il faut alors fixer la tête de l'animal et introduire entre les arcades dentaires un lien au moyen duquel les mâchoires sont écartées l'une de l'autre.

L'administration de ces capsules, pratiquement sans danger pour le patient, peut être, néanmoins,

accompagnée de quelques troubles sans gravité. Sans parler de la fausse déglutition, toujours imputable à la maladresse de l'opérateur, mais dont nous ne pourrions dire si elle est grave, puisque pas observée, il arrive souvent que les crocs dilacèrent des capsules, faisant répandre du Toluène dans la cavité buccale. L'animal se met alors à éternuer, saliver quelques minutes, mais rapidement tout rentre dans l'ordre. Cet incident est rendu plus spectaculaire chez le chat comme le montre l'observation suivante :

Observation I. — Voulant préciser les symptômes consécutifs à l'épanchement de Toluène en nature dans la cavité buccale, nous avons injecté directement à la seringue 2 cc. de Toluène à deux chats européens âgés respectivement de 1 et 2 ans. Nous avons alors observé immédiatement des éternuements violents, un ptyalisme abondant, les félins secouant la tête et se grattant le museau avec leurs pattes, ainsi pendant quelques minutes, mais, en 5 à 10 minutes, les éternuements s'espacèrent et tout rentra dans l'ordre, si bien que nos chats acceptèrent de bon appétit le repas carné qui leur était présenté un quart d'heure plus tard.

Les capsules étant dégluties, grâce à leur enveloppe gélatineuse, le Toluène est libéré que dans les premières portions du grêle, de sorte que les vomissements consécutifs sont relativement rares. F. D. Enzie ne les observe que dans 4 % des cas et nous-mêmes ne les avons observées que lors d'inflammations aiguës des premières voies digestives et d'une façon irrégulière. Néanmoins, il semble préférable d'instituer un traitement symptomatique approprié lorsque ces vomissements suivent l'administration de Toluène avant de renouveler l'opération.

Observation n° 2. — Chienne cocker, 3 ans et demi, à M. C..., allées des Soupirs, à Toulouse.

Depuis deux crises épileptiformes datant d'une quinzaine de jours, cette chienne présente des alternatives de diarrhée et constipation avec rejet dans les selles d'anneaux roses de Dipylidium caninum. L'animal pesant 12 kilogs, nous lui administrons trois capsules de 2 cc. de Toluène, soit 0,5 cc. par kilog. Par ailleurs, pendant qu'une cohabitation permanente a pu amener une infestation parasitaire semblable chez son chiot de 8 mois pesant 6 kilogs, nous administrons à celui-ci 3 cc. de Toluène, soit également 0,5 cc. par kilog.

Mais la déglutition des capsules est suivie chez ces deux animaux de leur rejet, au trois quarts vides par vomissements glaireux de forte odeur benzylique. Malgré cet échec, nous voulons renouveler dans le quart d'heure l'administration des capsules sans plus de succès. Devant ce double échec, nous ordonnons pendant 48 heures une diète hydrique avec administration de sirop de citrate de soude et, quand nous revenons deux jours plus tard, les cockers n'avaient pas expulsé de vers, mais l'administration des mêmes doses de Toluène ne fut pas suivie de vomissements et trois chaînes entières de

Dipylidium caninum, ainsi que plusieurs ascarides furent expulsés dans les selles de la soirée.

L'administration des capsules de Toluène n'est en effet suivie d'aucun phénomène inquiétant, il faut noter toutefois qu'un certain abattement, de légères coliques avec empreintes annonçant le rejet de selles ramollies, spumeuses, dans lesquelles on retrouve le plus souvent les helmintes recherchés.

Einzie signale en plus des vomissements des signes de dépression, de l'inapétence chez quelques rares sujets, ainsi que la preuve d'irritation intestinale dans le mucus des fœcès après le traitement, bien qu'il soit un fait reconnu que les chiens lourdement parasités par les helmintes ont souvent une production importante de mucus dans leurs selles.

Nous avons eu l'occasion d'administrer des doses répétées et supérieures à celles habituellement utilisées de Toluène, sans observer de manifestations graves.

Observation III. — Setter irlandais, 10 mois, à M. B..., de Villemur (Haute-Garonne).

Abandonné pour staphyladémodécie généralisée et cachexie au service de parasitologie et dermatologie de M. le Professeur Brizard, à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse cet animal est conservé quelques jours en vue d'expérimentations.

26 janvier 1950 : Le chien qui n'accepte que très peu de nourritures, d'un poids vif de 12 kilogs, reçoit trois capsules de 2 cc. de Toluène, soit 0,5 cc. par kilog. Cette administration n'est suivie d'aucun trouble particulier. Il reste comme nous l'avons trouvé, très affaibli, couché dans le fond de sa cage et continuant à accepter dans la journée un peu de nourriture. La température rectale de 37,3 le matin est le soir de 37,6.

27 janvier : Nouvelle administration de Toluène, mais cette fois 12 cc. soit 1 cc. par kilog. L'animal reste toujours le même, à peine notons-nous une légère diarrhée spumeuse, colorée superficiellement de gris plombe et dans laquelle nous décelons dix ascarides adultes et quatre Dipylidium entiers.

28 et 29 janvier : 12 cc. de Toluene lui sont à nouveau administrés. Au cours de l'opération, plusieurs capsules sont dilacérées par les crocs, le chien éternue, bave, secoue sa tête quelques instants mais rapidement il reprend son habitus ; les selles légèrement diarréhiques et spumeuses restent colorées superficiellement en gris plombé.

31 janvier : Nous sacrifions l'animal au Sulfate de magnésie en injection intra-cardiaque. L'autopsie montre un sujet cachectique aux muqueuses décolorées une légère gastrite aiguë et de l'entérite chronique parasitaire avec légère poussée aiguë, mais aucun parasite adulte n'est décelé dans le tractus intestinal. Le rein présente de la néphrite chronique avec quelques suffusions sanguines et sur la rate trois nodules d'inégales grosseurs (le plus fort de la grosseur d'une lentille, blanc et d'aspect kysteux indéterminé.

Ainsi donc, ce sujet déficient a supporté pendant quatre jours consécutifs une administration de Toluène deux fois supérieure à celle communément employée, sans en être incommodé. De cette observation, nous rapprocherons les deux suivantes :

Observation IV. — Cocker 8 mois, à M. L..., à Feneau-d'Ouzilly (Vienne).

Ce chien, qui va souvent dans les fourrés, nous est présenté le 21 décembre 1950. Ses muqueuses sont ictériques, les urines couleur marc de café. Au cours de l'examen, le thermomètre est chargé d'anneaux de ténia, la température rectale est de 39° et nous portons le double diagnostic de piroplasmose et helminthiase.

Nous instituons simultanément un traitement au zothelone, huile camphrée et administrons 5 cc. de Toluène par os pour un poids vif de 9 kg., soit près de 0,5 cc. par kilog en recommandant au propriétaire de tenir son animal au chaud et de lui présenter souvent des boissons chaudes et sucrées.

Dans l'après-midi du 21, le chien expulse 3 tenia serrata, dès le lendemain, il allait beaucoup mieux et dans quelques jours était complètement rétabli.

Observations V. — Setter anglais, 3 mois et demi, à Mlle B..., avenue François-Verdier, Toulouse ; présenté le 6 juin 1950 en clinique de parasitologie.

Cet animal rachitique a l'appétit très capricieux depuis 15 jours, rejette de temps à autre des ascarides dans les selles ou à la suite de vomissements glaireux. Les selles sont diarrhéiques et blanc jaunâtre. Depuis 48 heures, inappétence totale, polydypsie, hématémèse, urines surcolorées et muqueuses ictériques. Le diagnostic de piroplasmose est porté et nous instituons un traitement à la Diamidine et au sérum glucosé avec administration de 4 cc. de Toluène, pour un poids vif de 8 kg., soit 0,5 par kilog.

Dans l'après-midi, les selles sanguinolentes et molles contiennent 4 Toxocara canis, et le soir, 2 Toxocara canis.

Dès le lendemain, l'animal est mieu, deux examens coprologiques effectués 6 et 12 jours plus tard se révèlent négatifs et l'animal se remet parfaitement de sa piroplasmose.

Ces observations montrent que tout au moins à la dose de 0,5 cc. par kilog, le Toluène ne présente aucune toxicité habituelle pour les carnivores domestiques même pour ceux affligés d'une grande fragilité globulaire comme c'est le cas pour les deux chiens atteints de piroplasmose.

Il faut néanmoins observer que le chat semble plus sensible à l'administration du Toluène. Nous avons déjà vu, au cours de l'observation 1 qu'il extériorise d'une façon plus bruyante son dégoût pour le Toluène. L'administration des capsules est plus délicate, les vomissements consécutifs sont aussi plus fréquents, enfin, il faut noter parfois de l'abattement et anorexie pouvant durer plusieurs heures, comme nous allons le voir dans l'observation suivante.

Observation VI. — Chatte siamoise, 4 mois et demi, à Mme S..., boulevard Riquet à Toulouse.

Présentée au Service de Parasitologie de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse, le 11 mai 1950.

Cette chatte, constipée depuis 8 jours et d'appétit capricieux expulse à la suite d'un lavement d'eau glycérinée, deux ascarides. Nous observons un animal légèrement cachectique et affecté d'une otacariase peu importante.

Le lendemain matin, après une diète lactée de douze heu-

res, nous administrons 1 cc. de Toluène pour un poids vif de 1 kg. 600. La première capsule ayant été déchirée par les crocs ,nous attendons quelques minutes que l'animal se soit calmé pour renouveler l'administration.

Dans l'après-midi, cette chatte a paru plus fatiguée que d'habitude, recherchant la chaleur, refusant tout breuvage, et donnant de l'inquiétude à sa propriétaire, d'autant plus que cet abattement était entrecoupé de brusques sursauts accompagnés de miaulements plaintifs. Brusquement, elle sauta sur un meuble en hurlant, puis reprit rapidement son attitude pelotonnée au coin du feu.

A trois reprises différentes, ces crises d'excitation reprirent dans le courant de l'après-midi, suivies deux fois de l'émission de selles ramollies, spumeuses, teintées superficiellement de grisaille et contenant respectivement trois ou cinq Toxocara mystax.

Le lendemain, l'animal accepte de boire du lait et mange un peu de viande grillée, en quelques jours, il est complètement rétabli.

Deux examens coprologiques effectués 8 et 15 jours plus tard restent négatifs.

Cette observation montre que le chat semble plus sensible au Toluène bien que ces phases d'excitation qui coïncident avec la présence d'une otacariase ne sont peut-être pas imputables au seul Toluène. Néanmoins, un autre chat siamois que nous avons soigné, chez la même personne pour ascaridiose à l'aide du Toluène, a montré, lui aussi, à la dose de 1 cc. par kilo, de l'abattement avec anorexie pendant près de 24 heures. Faut-il attribuer ces troubles à l'espèce, voire même la race ? Le métabolisme du Toluène nous a montré la formation de corps phénoliques, peut-être sont-ils en cause dans le cas présent...

D'une façon générale, l'administration du Toluène, telle que nous l'avons pratiquée, ne semble pas être dangereuse. Les vomissements sont rares, accompagnés de nausées de dépression et d'inappétence. A peine avons-nous observé un peu d'irritation intestinale ; et l'autopsie montre rarement, d'après F. D. Enzie, une faible congestion hépatique rénale et du grêle chez certains sujets, parfois les trois phénomènes [illegible] mais ces actions irritatives restent modérées et sans effets durables de sorte que nous croyons pouvoir affirmer que le Toluène administré per os aux doses de 0,5 à 1 cc. de Toluène par kg. de poids vif reste sans danger chez les carnivores domestiques.

LE TOLUENE ET QUELQUES HELMINTHIASES DU CHIEN ET DU CHAT

Bien que la littérature vétérinaire soit muette sur l'action antiparasitaire du Toluène sur nos carnivores domestiques, quelques substances d'usage pharmaceutique contiennent du Toluène. Sans parler du Baume de Tolu, employé principalement dans les affections respiratoires, les Baumes du Pérou, et le Baume Styrax dont le principe actif serait le Benzoate de Benzyl à l'action parasiticide bien connue, peuvent être considérés comme des dérivés du Toluène. Enfin, la Benzine, produit brut renfermant une forte proportion de Toluène est utilisée parfois comme antiparasitaire, bien que Henry et Guilhon contestent sa valeur acaricide. Par contre, Le Vitan, association de Benzol et d'essence de térébenthine se montre particulièrement actif contre la Distomatose des petits ruminants.

C'est ainsi que certaines substances parasitaires contiennent du Toluène en proportion variable mais non négligeable, et il ne serait pas étonnant que des études plus approfondies sur les constituants essentiels de ces substances ne révèlent l'influence du Toluène dans leurs propriétés pharmaco-dynamiques. L'action anti-parasitaire du Toluène semble se révéler, en effet, non négligeable, non seulement chez les carnivores domestiques, mais aussi chez les herbivores comme semblerait le montrer les expériences américaines effectuées contre les ascarides et les gastrophiles des équidés.

Nous avons utilisé le Toluène chimiquement pur dans les conditions énoncées précédemment, à la fois contre les Nématodes et les Plathelminthes du chien et du chat domestiques, recherchant un usage clinique simple et efficace.

I. — Le toluène et les nématodes

Les affections parasitaires à Nématodes des carnivores domestiques les plus couramment rencontrées sont : l'Ascaridiose, l'Ancyclostomose et la Trichurose.

a) *L'Ascaridiose* est provoquée par trois Nématodes de la famille des Ascaridés : Toxocara canis chez le chien, Toxocara mystax chez le chat, Toxascaris Léonina chez les deux.

— *Toxocara Canis*, bien décrit pour la première

fois par Werner en 1782, est un ver jaune blanchâtre de 5 à 20 centimètres de long, présentant des ailes céphaliques marquées en fer de lance et visibles à l'œil nu.

— *Toxascaris léanina.* — Observé minutieusement par Von Linstow en 1902 est plus rarement rencontré chez le chien. Il a une longueur de 3 à 10 cm. et des ailes céphaliques très étroites mais longues.

— *Toxocara mystax,* de Zeder, en 1800, est un ver long de 4 à 10 cm. avec des ailes céphaliques étroites en avant, larges et arrondies en arrière, donnant à l'extrémité antérieure l'aspect d'une pointe de flèche.

Les œufs de ces parasites qui font 80 μ en moyenne sont creusés de petites cupules à la périphérie chez les Toxacara et lisses chez les Toxascaris léonina. Ils ne sont infestants que s'ils ont subi à l'intérieur de la coque une évolution les transformant en larve du troisième âge. Celle-ci se libérant dans le tube digestif traverse la muqueuse intestinale, gagne les poumons par voie sanguine et y subit une mue qui la transforme en larve du quatrième âge. Après être passée dans les alvéoles et avoir remonté les bronches, elle revient dans le tube digestif de son hôte par la trachée et l'œsophage pour donner des adultes.

L'Ascaridiose se rencontre surtout sur les jeunes sujets, l'infestation a lieu par voie buccale mais aussi par voie transplacentaire, pendant la vie intra-utérine. Les larves peuvent alors être cause de mortalité chez les très jeunes sujets, ceux qui survivent restent chétifs. A partir du troisième ou quatrième mois, les ascarides ont tendance à quitter le tube digestif.

L'Ascaridiose est donc une affection des jeunes qui peut parfois provoquer des crises épileptiformes dues à la toxine ascaridienne. Les malades sont maigres, ont mauvais poil et gros ventre, l'appétit irrégulier, des coliques, de la diarrhée ou de la constipation. Les parasites, enfin, peuvent passer de l'intestin dans l'estomac, provoquant des vomissements. Ajoutons que c'est un parasitisme extrêmement fréquent pour lequel le vétérinaire est souvent consulté.

b) *L'Ancylostomose du chien.* — On a l'habitude de grouper sous le nom d'Ancylostomose du chien ou anémie des chiens de meute, l'Ancylostomose proprement dite et l'Uncinariose. Cette façon de faire s'explique par la biologie et le rôle pathogène commun aux ancylostomes et aux uncinaires. L'affection se rencontre rarement chez le chat.

— Ancylostoma Caninum : — est un strongylidé appartenant à la sous-famille des Ancylostominés et a été bien décrit par Ercaloni en 1859. C'est un ver fin, long de 10 à 20 mm., selon le sexe. L'extrémité antérieure est renflée et, la capsule buccale porte ventralement trois paires de dents recourbées.

— Uncinaria stenocephala est un strongylidé de la sous-famille des Nécatorinés. Sa longueur varie de 6 à 12 mm., selon le sexe. Du côté ventral de la capsule buccale se trouvent deux lames coupantes, et au fond de cette capsule, deux petites lancettes chitineuses, subventrales.

Les œufs de ces parasites, ellipsoïdes, ont des dimensions de 70 à 80 μ sur 35 à 40 μ. Ils sont peu segmentés et ne contiennent que quesques blastomères. La biologie des Ancylostomes est identique à celle des Uncinaires. Ce sont des parasites Hématophages. Les œufs éliminés donnent, à une température de 23 à 24° en présence d'oxygène et d'humidité, des larves qui deviennent infestantes au troisième stade de leur évolution. L'infestation se fait par voie cutanée et par voie digestive. Les larges gagnent les poumons par voie sanguine et remontent les bronches pour gagner le tube digestif par déglutition. Là, elles se transforment en adultes après deux mus.

Le cycle évolutif dure de 15 à 20 jours environ. Un prurit intense avec érythème plus ou moins accusé se remarque sur le tégument au moment de l'infestation. Les symptômes de l'Ancylostomose intestinale sont : de l'essoufflement, de la tristesse et une entérite rebelle a tout traitement par les absorbants et désinfectnast ; les excréments sont noirâtres et fétides, la peau se couvre de squames, des rougeurs et d'excoriations. Bientôt l'amaigrissement s'intensifie et l'anémie s'installe. Des engorgements œdémateux indolents, intermittents, puis permanents se forment

De plus, on remarque toujours une adénite des ganglions superficiels, par infestation surajoutée et parfois des épitaxis. La mort survient en deux ou quatre mois dans la cachexie. Sur le tractus intestinal on observe de petits ulcères brunâtres dus à la fixation des vers à la muqueuse.

Le pronostic est très grave. Dans un effectif, il y a souvent une forte mortalité. Le diagnostic difficile n'est assuré que par un examen coprologique attentif, car les œufs sont assez rares.

L'anémie des chiens de meute est, en somme, une maladie anémiante, grave, qui demande un traitement actif et rapide.

c) *La Trichurose :* L'Agent de la Trichurose canine est Trichuris Vulpis ; deux espèces exotiques : Trichuris serrata et Trichuris campanula, provoquent la Trichurose féline. Ces vers, encore appelés Trichocéphales appartiennent à la famille des Trichuridés.

La partie inférieure de Trichuris Vulpis est effilée, elle ne mesure que 145 μ de diamètre et occupe les trois quarts de la longueur totale qui est de 4 à 5 cm. La partie postérieure est plus volumineuse, enroulée, chez le mâle et arquée chez la femelle. Les œufs allongés, mesurant 80 μ sur 30 μ, possèdent à chaque pôle une sorte de bouchon, ce qui leur donne une forme de citron. Ils ne sont pas segmentés au moment de la ponte. A l'extérieur, les œufs s'embryonnent et restent infestants pendant des années. Lorsque les œufs sont ingérés, les larves sont libérées dans l'intestin et se transforment directement en adultes, sans migrations. Les adultes vivent fixés à la muqueuse du gros intestin et plus particulièrement du cœcum ; ils sont hématophages.

Les Trichuris sont, d'après certains, la cause d'une entérite rebelle et anémiante. Ils s'associent souvent aux ancylostomes et contribuent peut-être à provoquer l'anémie des chiens de meute. Quand les parasites sont en grand nombre, ils sont capables, semble-t-il, de provoquer de l'entérite hémorragique. Le diagnostic ne peut être assuré que par un examen caprologique minutieux.

Ces trois affections : Ascaridiose, Ancylostomose, Trichurose, ont fait l'objet de nombreuses recherches quant à leur traitement. De multiples substances ont été utilisées avec des résultats plus ou moins heureux, les corps très actifs se montrant souvent toxiques.

La prophylaxie consiste à tenir les chiens et les chats dans des locaux propres et à déparasiter les mères périodiquement. Beaucoup de substances anthelminthiques ont fait l'objet de spécialités pharmaceutiques contre l'Ascaridiose. Administrées souvent aveuglément par les propriétaires, ces substances donnent parfois des résultats désastreux. Le Professeur Robin cite, pour cause occasionnelle de la forme intestinale de la maladie de Carre certains vermifuges à base de purgatifs drastiques.

Pour vouloir guérir un parasitisme souvent bénin, on provoque une maladie d'une exceptionnelle gravité. La grande qualité d'un anthelminthique est donc avant tout d'être peu toxique.

Les médications les plus usitées restent à base de Semen contra, d'Essence de Chenopodium, de Tetrachlorure d'Ethylène et de noix d'Arec. Sans parler de la Phénothiazine dont l'action Ascaridienne paraît faible.

Les observations suivantes, que nous avons effectuées pour la plupart dans le service de Parasitologie de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse semble permettre au Toluène d'occuper à l'avenir une place de choix parmi les Anthelminthiques chez les carnivores domestiques.

LE TOLUENE ET LES ASCARIDES

OBSERVATIONS

Observation VII. — Cocker Ian, à Mme G..., avenue de la Colonne, à Toulouse.

Présenté en clinique de parasitologie par sa propriétaire, le 2 février 1950 pour Helminthiase.

Bien que l'animal semble en bonne santé, on observe de temps à autre dans ses selles des Ascarides et l'animal fait, par crises, la marche en traîneau. L'examen coprologique révèle 10 à 12 œufs de Toxocara canis par préparation.

Après une diète hydrique de 12 heures, administration d'une capsule de cc. de Toluène pour un poids vif de 8 kilog, soit 0,25 cc. par kilog.

Quatre heures plus tard, l'animal expulse dans des selles légèrement ramollies et colorées superficiellement en gris plombé, 6 Toxocara canis.

Le lendemain, 4 Toxocara canis sans paraître fatigué et, ayant accepté de bon appétit le soir même son alimentation habituelle.

Huit jours plus tard, un examen coprologique se révèle négatif et l'animal n'effectue plus la marche en traîneau, son appétit est toujours excellent.

Observation VIII. — Chienne Loulou, 6 mois, 7 kilogs, à Mme S..., rue du Taur, à Toulouse.

Le 18 février 1950 est présentée en clinique de parasitologie pour Helminthiases rebelles au traitement par le mélange Kamala Noix d'Arec qui lui a été administré les 19 décembre et 25 janvier précédents. Ce traitement a bien provoqué l'expulsion de nombreux Ascarides mais l'animal continue à avoir l'appétit capricieux, de la constipation par intermittence, il est vrai, que non satisfaite des soupes de sa maîtresse, elle glane dans le voisinage. Hier, à la suite de vomissements glaireux, elle a rejeté deux Ascarides.

Après une diète hydrique de 12 heures, nous administrons 2 cc. de Toluène, soit un peu plus de 0,25 cc. par kilog. Dans la soirée, elle expulse 5 Toxocara canis dans des selles ramollies et accepte de bon appétit la soupe qui lui est offerte le soir même.

Deux examens coprologiques effectués 8 et 12 jours plus tard restent négatifs.

Observation IX. — Chienne 4 mois, 4 kilogs. Présentée le 31 janvier 1950 par M. J..., avenue de la Colonne, à Toulouse en clinique de Parasitologie.

Très constipée depuis toujours et recevant une alimentation humaine, cette chienne expulse à intervalles irréguliers des Ascarides dans les selles.

Après une diète hydrique de 12 heures, administration de 1 cc. de Toluène pour un poids vif de 4 kilogs, soit 0 cc. 25 par kilog. L'animal se montre parfaitement calme toute la journée, accepte une nourriture légère le soir même. Le lendemain, aucune expulsion ne s'étant produite, administration d'un lavement d'eau savonneuse, suivi d'un massage abdominal, ce qui

provoque l'expulsion d'une pelote de 12 Toxocara canis jaunis.

Deux jours plus tard, un examen coprologique se révèle négatif, de même que ceux effectués 8 et 15 jours plus tard. Mais, un mois après, l'animal expulse des œufs d'Ascaride décelés à l'examen coprologique. Nous administrons alors 2 cc. de Toluène, soit 0,5 cc. par kilog, après une diète absolue de 24 heures provoquant le rejet de 4 Ascarides adultes. L'animal revu le 15 mars suivant n'est plus constipé et les selles restent exemptes de parasites.

Observation X. — Setter anglais, 3 mois et demi, 8 kilogs. Présenté en clinique de parasitologie, le 15 février 1950, par Mme B..., avenue du Président-Doumergue, à Toulouse.

Cet animal émet des selles diarrhéiques depuis trois semaines, sa température rectale de 37°8. Nous le voyons maigre, avec des marques de rachitisme, malgré un bon appétit.

Après une diète lactée, de 12 heures, nous administrons 2 cc. de Toluène. L'examen coprologique ayant révélé 90 et 83 œufs d'Ascarides par préparation, cette médication est suivie deux heures après de l'expulsion de 8 puis 14 Toxocara canis et 3 Toxascaris léonina.

Le 24 février, un examen coprologique se révèle négatif ; mais le 26, et malgré une alimentation reconstituante, l'animal est présenté en clinique médicale pour M. J. A. forme respiratoire et meurt en 48 heures, malgré un traitement à la streptomycine.

L'autopsie ne révèle aucune trace de parasites intestinaux, si ce n'est une entérite chronique sans poussée aiguë. Aucun parasite n'étant mis en évidence dans le tractus digestif.

Observation X. — Berger allemand 2 mois, 8 kilogs.

Est présenté par Mme F.... rue du Laurier, à Toulouse, à la clinique de parasitologie, le 4 février 1950.

Triste et manquant d'appétit depuis une quinzaine de jours, ce chien a expulsé à plusieurs reprises, dans des selles diarrhéiques des Ascarides. Nous trouvons un animal maigre, l'abdomen ballonné, le poil terne et secoué par instants de tremblements nerveux. Après une diète lactée de 12 heures, nous administrons 2 cc. de Toluène, soit 0,25 cc. par kilog. La journée s'écoule calme sans rejet de vers, malgré l'émission de selles molles, spumeuses, à forte odeur.

Le lendemain matin, l'animal en sortant se détendre rejette des selles fortement colorées en brun foncé, moins diarrhéiques que d'habitude, contenant 7 Toxocara canis. Dans l'après-midi, nouveau rejet de 3 puis 1 Toxocara canis. Mais bien que le chien ait bien supporté l'administration du Toluène, il vomit dans l'après-midi à deux reprises. Nous instituons un traitement au citrate de soude et tout rentre dans l'ordre. La diarrhée s'amendant dans quelques jours.

Les 15 et 20 février, les examens coprologiques restent négatifs.

25 février, deux œufs d'Ascarides par champ sont observés, nécessitant l'administration de 4 cc. de Toluène, soit 0,5 cc. par kilog, suivis du rejet immédiat de 3 Ascarides adultes dans des selles spumeuses.

6 et 15 mars, examen coprologique négatif, selles normales, appétit excellent, très grande amélioration de l'état général.

Observation XII. — Chat européen, 5 ans, présenté en clinique de parasitologie, le 10 février 1950, pour diarrhée profuse et inappétence, par Mme G..., avenue des Minimes, à Toulouse.

Nous trouvons un animal très affaibli, déshydraté à l'extrême (la peau gardant les plis que le princement lui imprime). L'examen coprologique révèle 25 œufs de Toxocara mystax par préparation.

Après une injection de 50 cc. de sérum glucosé par voie sous-cutanée, l'animal, à jeun puisque n'acceptant aucune nourriture, reçoit 1 cc. de Toluène, soit 0,5 cc. par kilog suivi du rejet en deux heures de 3 Toxacara mystax, mais l'animal est toujours très abattu.

Quotidiennement, des injections de sérum glucosé et caféiné sont pratiquées.

Les examens coprologiques des 12 et 16 février restent négatifs.

Le 18 février au matin, le chat est trouvé mort dans sa cage. L'examen du tube digestif montre de l'entérite chronique, les intestins sont blancs, anémiés, et dans les dernières portions, on trouve un ascaride adulte jaune brun desséché.

Ces observations semblent bien montrer l'action ascaricide du Toluène à la dose de 0,25 cc. par kilog de poids vif d'animal après une diète hydrolactée de 12 heures et suivie d'un jeûne d'au moins 6 heures.

Néanmoins, ces résultats ne nous ayant pas semblé assez rapides et complets, nous avons poursuivi notre expérimentation à la dose de 0,5 cc. de Toluène par kilog.

Observation XIII. — Chien des Pyrénées de 4 mois. Hospitalisé au service de médecine de M. le Professeur Darraspen pour M. J. A. forme respiratoire et soigné avec succès à la streptomycine. Néanmoins, l'appétit de l'animal restant précaire, un examen coprologique effectué le 24 mai 1950 révèle 22 et 24 œufs de Toxocara par champ.

Le lendemain, l'animal à jeun depuis la veille au soir reçoit 6 cc. de Toluène pour un poids vif de 12 kilogs, soit 0 5 cc. par kilog. Il supporte très bien la médication, la diète maontenue jusqu'au soir ne permet pas d'observer l'expulsion d'helminthes malgré l'émission de selles, en petites quantité, ramollies et accompagnées d'éprintes.

Le lendemain matin, un examen coprologique montre 16 et 18 œufs d'ascarides par préparation, mais aucun ascaride adulte n'est décelé dans les selles. La palpation abdominale suivie de massages permet de désagréger une pelote stercorale facilement expulsés à la suite d'un lavement d'eau glycérinée, ce qui permet l'expulsion de 23 Toxocara canis et 8 Toxascaris léonina. Les examens coprologiques effectués les 31 mai et 15 juin suivant se révèlent négatifs.

Observation XIV. — Chienne setter anglais, 3 mois, 6 kilogs. Appartenant à Mme M..., rue Clémence-Isaure, à Toulouse, présentée à la clinique de parasitologie pour helminthiase, le 20 mars 1950.

Cette chienne expulse de temps à autre des Ascarides dans les selles. Depuis deux jours, elle refuse les gâteries de sa maîtresse et est constipée, manque de vigueur.

Après un lavement d'eau glycérinée, un examen coprolo-

gique montre 8 et 12 œufs de Toxocara par préparation. L'animal étant à jeun depuis la veille au soir reçoit 3 cc. de Toluène, soit 0,5 cc. par kilog, suivi du rejet immédiat de 3 Ascarides adultes dans les selles spumeuses.

Les 6 et 15 avril suivants, les examens coprologiques sont négatifs ; les selles sont normales et l'appétit est excellent.

Observation XV. — Chien de 5 mois, à M. G..., boulevard Michelet.

Vermifugé au Toluène, dans les conditions habitelles, le 5 avril 1950, à raison de 2 cc. pour un poids vif de 4 kilogs à la suite d'un examen coprologique ayant révélé 15 à 20 œufs de Toxocara par préparation, suivi du rejet, un quart d'heure après de 6 Toxacara canis, puis 4 et 3 deux heures plus tard.

Ce chien nous est représenté un mois plus tard pour vomissements et diarrhée, mais un nouvel examen coprologique ne révèle aucune trace de parasitisme. Ces troubles rétrocèdent rapidement à la suite d'une médication symptomatique.

Observation XVI. — Cocker, 4 mois, 8 kilogs. A M. S..., rue Taupin, à Toulouse.

Ce chien tourne en rond lorsqu'il nous est présenté le 14 mai 1950 en poussant des cris, se mordillant la queue, puis expulse des Ascarides dans des selles spumeuses. Son abdoment et ballonné ; il est triste, le poil terne.

Après une diète hydrique de 12 heures, nous administrons 4 cc. de Toluène, lesquels provoquent immédiatement le rejet de 4 puis, 3 Toxoccara canis, puis 2 Toxocara léonina dans des matières très spumeuses grisâtres. L'alimentation est reprise le soir même. Un examen coprologique effectué le lendemain montre deux œufs de Toxocara par préparation.

Huit et quinze jours plus tard, ces examens coprologiques restent négatifs. L'animal revu par la suite fait la joie de son maître, n'ayant plus présenté de symptômes épileptiformes.

Observation XVII. — Dr M..., rue Ferrière, à Toulouse, observe l'expulsion de nombreux Ascarides dans les selles de chacun des 6 chiots d'une même portée, ainsi que dans celles de leur mère (Setter irlandais). Après une diète hydrique de 12 heures, le 18 mars 1950 au matin, la mère reçoit 12 cc. de Toluène pour un poids vif de 24 kilogs et chacun des chiots encore à la mamelle, 2 cc., soit 0.5 cc. par kilog.

Tous expulsent sans signe de fatigue dans la journée du 18 mars :

— La mère 8, puis 6 Toxocara canis, dans des selles légèrement diarrhéiques.

— Les chiots, respectivement

Ascarides Adultes	2 et 1
	4 et 2
	6 et 3
	2 et 1, puis 1
	3 et 2, puis 1,
	2 et 2, puis 1, puis 1

Les examens coprologiques effectués le lendemain se montrent négatifs, sauf pour la mère (trois œufs de Toxocara) et les deux premiers chiots : 2 et 1 œuf de Toxocara par préparation.

Mais les examens coprologiques effectués 4, 10 et 15 jours plus tard restent négatifs.

Observation XVIII. — Chat européen, 3 kg. 500. A Mme E..., avenue Camille-Pujol, Toulouse. Présenté le 8 mars 1950 en Clinique Parasitologie.

Très constipé, d'un appétit capricieux, le chat auquel nous administrons un lavement d'eau glycérinée expulse un Ascaride adulte.

Après une diète lactée de 12 heures, nous administrons 2 cc. de Toluène, soit un peu plus de 0,5 cc. par kilog.

L'animal aucunement dérangé reste néanmoins constipé.

Le lendemain matin, un lavement d'eau glycérinée permet l'expulsion de 6 Toxocara mystax desséchés bruns, depuis, l'animal reprend son appétit, les examens coprologiques effectués les 15 et 20 mars se révèlent négatifs.

Observation XIX. — Chat européen, 7 mois, 4 kilogs. Présenté à la clinique de parasitologie, le 15 mars 1950 par M. F..., rue du Laurier, à Toulouse.

Nous voyons un animal très abattu très constipé, très difficile pour la nourriture depuis une quinzaine de jours. L'examen coprologique révèle 8 et 10 œufs de Toxocara, de plus, l'animal est affligé de gale notoédrique étendue.

Nous instituons simultanément un traitement au Baume Styrax contre la gale et au Toluène contre les Helmintes, l'animal étant à jeun. Immédiatement après, rejet de 4 Toxocara mystax. Depuis, l'appétit s'améliore, les selles redeviennent normales et la gale notoédrique s'amende en quelques jours.

Examens coprologiques des 25 mars et 6 avril négatifs.

L'action ascaricide du Toluène se manifeste donc avec plus de sûreté à la dose de 0,5 cc. par kilog de poids vif et à celle de 0,2 cc. par kilog. Mais il faut noter que l'expulsion de ces Ascarides est à peine plus rapide, car le Toluène ne semble pas provoquer une vidange du tractus digestif, il est donc utile, dans certains cas de compléter son action par l'administration de laxatifs ou lavements vingt-quatre heures après son administration.

Mais si le pouvoir anthelminthique du Toluène est très net contre les Ascarides des carnivores domestiques, nous allons voir que son action contre les strongles est loin d'être négligeable.

LE TOLUENE ET LES STRONGES

OBSERVATIONS

Observation XX. — Chienne Epagneul breton, 6 ans, 15 kilogs. Présentée par Mlle C..., rue Cujac, à Toulouse, en Clinique de Parasitologie le 16 janvier 1950.

Malgré une alimentation copieuse constituée de déchets de cuisine, les selles sont le plus souvent diarrhéiques, mal odorantes, parfois striées de sang.

L'examen coprologique révèle 10 œufs de Strongle et 3 œufs de Trichures en préparation.

Après une diète lactée de 12 heures, administration de 3 cc. de Toluène pour un poids vif de 15 kilogs, soit 0,2 cc. par kilog. Alimentation habitelle reprise le soir même, selles légèrement molles et colorées superficiellement en gris plombé pendant 24 heures.

Examen coprologique des 18 et 27 janvier et 3 février restent négatifs..

Le 8 février deux œufs de Trichures sont dénombrés par préparation, bien qu'il faille noter une très nette amélioration de l'état général, l'animal acceptent mieux la nourriture et les selles étont redevenues presque normales.

Le 9 février, administration dans les conditions habituelles de 8 cc. de Toluène, soit un peu plus de 0,5 cc. par kilog. Sans réaction particulière.

Depuis, l'animal va très bien, les examens coprologiques effectués les 13 et 23 février restent négatifs.

Observation XXI. — Berger allemand, à M. S..., rue Dalmatie, à Toulouse.

Malgré un traitement à la Phénothiazine, institué expérimentalement au service de parasitologie de M. le Professeur Brizard, à raison de 5 grammes pour un poids vif de 21 kilogs pendant trois jours, ce chien continue à expulser dans les selles trois à cinq œufs de strongle par préparation et 2 œufs de Trichure 8 jours après ce traitement.

Dans les conditions habituelles, administration de 4 cc. de Toluène, soit à peu près 0,2 cc. par kilog. Le 10 janvier 1950, les selles sont légèrement molles, colorées en gris sale pendant 24 heures.

Les examens coprologiques des 16 et 20 janvier restent négatifs, mais le 28 janvier ces examens révèlent 1 et 2 œufs de Trichures par préparation.

Administration de 12 cc. de Toluène le 29 janvier, soit un peu plus de 0,5 cc. par kilog dans les conditions habituelles. Animal peu troublé.

Examens coprologiques des 3, 6 et 10 février restent négatifs.

Observation XXII. — Chien acquis par l'Ecole Vétérinaire de Toulouse, au service de M. le Professeur GODFRAIN, en vue d'expérimentation.

16 janvier 1950 : Bien que l'animal vienne de la fourrière, il est gai, de bon appétit. Un examen coprologique montre

néanmoins 6 à 10 œufs de Toxocara par champ, 4 à 6 œufs de strongle et 2 à 3 œufs de Trichures.

Dans les conditions habituelles, administration de 2 cc. de Toluène pour un poids vif de 14 kilogs. Dans la journée, expulsion de 2 Toxocara canis.

Examens coprologiques des 17 et 18 janvier négatifs.

29 janvier 1950 : L'examen coprologique montre deux œufs de Trichure et un œuf d'Ascaride par préparation.

Le lendemain, dans les conditions habituelles, administration de 4 cc. de Toluène, soit 0,3 cc. par kilogs suivis du rejet de 3 Toxocara canis adultes dans des selles légèrement diarrhéiques.

Examens coprologiques des 8 et 15 février négatifs.

7 mars 1950 : L'examen coprologique montre 1 œuf de Tricocéphal. Administration le lendemain de 8 cc. de Toluène, soit 0.6 cc. par kilog. Les matières sont à peine ramollies, l'appétit est toujours excellent.

Les examens coprologiques des 15, 20 et 28 mars sont négatifs. Depuis, l'animal se porte toujours à merveille.

Observation XXIII. — Chien de 16 kilogs, appartenant au Dr B.... de Montauban. Hospitalisé au Service de parasitologie, le 13 février 1950, pour diarrhée fétide, rebelle à tout traitement symptomatique. Nous trouvons un animal cachectique et l'axemen coprologique montre 1 et 4 œufs de strongles par préparation.

14 février, dans les conditions habituelles, l'administration de 8 cc. de Toluène, soit 0.5 cc. par kilog, suivie en une heure de l'expulsion de 6 Toxocara canis.

Mais l'examen coprologique montre le lendemain 3 œufs de Toxocara et 3 œufs de strongles par préparation. Le surlendemain.

Les 18 et 22 février les examens coprologiques restent négatifs, les selles étaient revenues normales et une alimentation reconstituante remettait l'animal en bonne santé en quelques jours.

Observation XXIV. — Chien berger, à M. E. L..., boulevard Omer-Sarraut, à Carcassonne.

Présenté en clinique de parasitolgie, le 8 février 1950, pour diarrhée incoercible, parfois sanguinolente. L'examen coprologique montre 1 œuf de Strongle et 3 œufs de Toxocara par préparation.

Administration dans les conditions habituelles de 3 cc. de Toluène pour un poids vif de 8 kilog., soit presque 0,4 cc. par kilog, provoquant l'expulsion de 4 Toxocaracanis.

Les 10 et 15 février les examens coprologiques restent négatifs et l'animal a repris rapidement de la vigueur.

Ces observations montrent donc l'efficacité du Toluède contre les Ascarides et les Strongles intestinaux aux doses de 0.2 à 0.5 cc. par kilog de poids vif d'animal. Mais, par ailleurs, ces observations cliniques font ressortir la plus grande résistance des Trichuridées au traitement, réstance qui semble devoir être attribuée à leur situation privilégiée dans le cœcum, ce qui les rend plus difficilement accessibles par les anthelminthiques.

Quoi qu'il en soit, ces observations cliniques concorderaient avec l'exprimentation de F. D. Enzie aux U. S. A., qui prétend avoir expulsé aux doses de 0,1 cc. et 0,2 cc. de Toluène par livre de poids vif, respectivement :

A la dose de 0,1 *cc. par livre :*

61 des 61 Ascarides qu'hébergeaient deux chiens ;
349 des 351 Ancylostomes qu'hébergeaient 4 chiens ;
121 des 161 Trichuridés qu'hébergeaient 6 chiens.

Tandis que 0,2 *cc. par livre, expulsent :*

25 des 25 Ascarides hébergés par 2 chiens ;
11 des 11 Ancylostomes hébergés par 2 chiens ;
122 des 142 Trichuridés hébergés par 4 chiens.

Résultats qui auraient été contrôlés après autopsie minutieuse des sujets d'expérience sacrifiés.

II. — Le Toluène et les Cestodes

Généralités. — Le chien et le chat sont parmi les animaux domestiques ceux qui hébergent le plus grand nombre d'espèces de Cestodes.

Celles-ci sont au nombre d'une vingtaine au moins, lesquelles, loin d'avoir la même fréquence, se rangent elles-mêmes en trois familles principales qui sont :

— les Téniidés avec une dizaine d'espèces ;
— les Dilepididés ;
— les Mesocestoïdidés.

Il serait hors du cadre de notre étude de vouloir entreprendre une description zoologique approfondie de ces parasites.

Nous les décrirons donc succinctement en nous bornant aux grands caractères de leur diagnose et à un aperçu de leur évolution.

— *les Téniidés :* Six espèces, sont véritablement communes et bien connues en France.

Tænia Serrata (Gœze) : T. pisiformis. T. en scie.

Long de 50 cm. à 2 mètres, rostre tétragone avec une double couronne de crochets, ventouses arrondies, anneaux étroits, beaucoup plus larges que longs à angles saillants donnant à la chaîne une forme de scie. Pores génitaux très saillants et irrégulièrement alternes.

Sa forme cystique est le » Cysticercus pisiformis » fréquent dans le péritoine du lièvre et du lapin.

Le chien s'infeste en ingérant les viscères de lapin et lièvre chargés de ces cysticerques, lui-même rejetant dans ses excréments les proglottis ou derniers anneaux murs qui souillent l'herbe.

Tænia Marginata (Batsch) : T. Hydatigena. T. bordé.

Le plus grand des ténias du chien. 1 m. 50 à 5 mètres. Scolex réniforme à double couronne de crochets. Cou presque aussi large que le Scolex. Premiers anneaux beaucoup plus larges que longs, à bord postérieur ondulé ou crénelé emboîtant l'anneau suivant. Pores génitaux peu saillants, irrégulièrement alternes.

Sa forme cystique est « Cysticercus ténuicollis » trouvé dans le péritoine, la plèvre et le péricarde des animaux domestiques surtout. C. Baillet a montré que le développement de ce ténia est plus lent que celui du de T. Serrata, les proglottis n'atteignent leur maturité qu'après 4 ou 5 mois, ceux-ci, ingérés par les ruminants et le porc, les œufs se développent et provoquent la cysticercose dont les vésicules sont connus par le

boucher sous le nom de « boule d'eau ».

Tænia cenurus (Kück) : T. multiceps. Long de 40 cm. à 1 mètre. Scolex piriforme, rostre avec double couronne de crochets. Cou assez long et sensiblement plus étroit que le scolex ; premiers anneaux étroits, anneaux gravides deux fois plus longs que larges. Pores génitaux irrégulièrement alternes.

Sa forme cystique est le « Cœnurus cérébralis » rencontré surtout dans l'encéphale et la moelle épinière du mouton et du veau, déterminant la cœnurose de ces animaux.

Tænia serialis (Baillet) : Long de 20 à 72 cm. Scolex tétragone, rostre à double couronne de crochets, cou long et étroit, anneaux ressemblant au T. Multiceps.

Sa forme cystique est le « Cœnurus sérialis » trouvé dans le tissu conjonctif des lapins de garenne surtout.

Tænia echinococus (Sieb : T. échinocoque. C'est le plus petit des ténias connus : 3 à 6 mm. Rostre saillant à double couronne de crochets, cou court, corps formé seulement de 3 ou 4 anneaux, le dernier seul arrivant à maturité.

Forme cystique : « Echinococus polymorphus » des viscères (foie et poumons particulièrement) de divers herbivores, du porc, et de l'homme.

— *Les Dilepididés.* — Dans cette famille, une seule espèce retiendra notre attention.

Dipylidium caninum.

Il peut se rencontrer également chez l'homme, l'enfant surtout. C'est un cestode long de 20 à 70 cm. Scolex petit, rostre en forme de massue, très protractile avec 4 à 7 couronnes de crochets ressemblant à des aiguillons de rosier. Cou très extensible, premiers anneaux trapézoïdes et étroits, derniers anneaux ayant la forme de graines de melon.

La larve « Cryptocystis trichodectes » se développe dans le corps du Trichodectes latus du chien et dans la puce du chien (Ctenocephalus canis). La puce de l'homme (Pulex irritans) peut aussi servir d'hôte intermédiaire au même Cestode.

— *Les Mesocestoïdidés :* Une seule espèce, fréquent autrefois à Toulouse, actuellement rare.

Mesocestoïdes lineatus (Gœze) : Long de 30 cm. à 2 m. 50. Scolex ayant l'aspect d'une massue tronquée en avant avec une légère dépression apicale, inerme ; ventouses ovalaires, cou très court, premiers anneaux peu distincts, les suivants carrés et les derniers de la

forme d'une graine de melon. Pores génitaux médians et ventraux. Œufs ovoïdes et pourvus de deux minces membranes.

Il a pour forme larvaire « Tetrathyridium bailleti » que l'on rencontre dans la plèvre et le péritoine du chat et du chien, comme le Professeur NEUMANN en a fourni la preuve.

Rappelons que les Cestodes ne provoquent de troubles morbides que lors d'infestations importantes de leurs hôtes. La symptomatologie de leur parasitisme (désigné sous le terme général de « téniasis ») se résume en coliques, irrégularités de l'appétit ; on observe parfois des accidents nerveux avec attaques épileptiformes, même des symptômes rabiformes.

Les médications employées habituellement sont à base d'extrait éthéré de fougère mâle, de calomel, d'écorce de racine de grenadier, de camala, et noix d'Arec.

Une mention doit être réservée au Diphentane 70, la phénothiazine jusqu'à plus ample informé restant sans effets appréciables.

OBSERVATIONS

Poursuivant notre expérimentation, nous avons également utilisé le Toluène contre les cestodes à des doses allant de 0,2 à 0,5 cc. par kilog de poids vif.

Observation XXV. — Chien berger, à M. C..., boulevard de Strasbourg, à Toulouse, présenté le 16 janvier 1950, à la Clinique de Parasitologie.

Ce chien, très constipé, rejette depuis longtemps et périodiquement des anneaux de Ténia dans les selles. Appétit capricieux par intermittences, alimentation à base de déchets de cuisine.

Après une diète hydrique de 12 heures, nous administrons 4 cc. de Toluène pour un poids vif de 16 kg. 500, soit environ 0,3 cc. par kilog. Quelques minutes après la médication, l'animal expulse dans les selles à peine ramollies, un paquet de 12 Dipylidium dans lesquels nous dénombrons 8 Scolex. La journée s'écoule calme, sans rejet de vers.

Des examens coprologiques effectués les 20 et 27 janvier restent négatifs.

Observation XXVI. — Chien berger 15 mois, 16 kilogs, à M. S.., avenue des Minimes, à Toulouse, présenté le 9 février 1950 en clinique de parasitolgie, car, malgré une vermifugation datant de trois semaines, à base d'Arécoline, l'animal très fatigué présente actuellement des signes d'irritation gastro-intestinale, avec vomissements glaireux fréquents et diarrhée. Par ailleurs, le pro-

priétaire observe le rejet d'un ou deux ténias dans les selles.

Bien qu'un examen coprologique se révèle négatif, l'animal étant à jeun depuis la veille au soir, nous administrons 4 cc. de Toluène, soit 0,4 cc. par kilog. Une capsule percée fait saliver quelques minutes le patient, mais il n'est pas observé de vomissements. Malgré une surveillance attentive, l'animal n'expulse aucun parasite dans les selles de la journée, ni le lendemain, et il en est ainsi pendant 15 jours. Les selles se raffermissant progressivement mais restant sans trace de ténia.

Observation XXVII. — Cocker noir, 13 mois, 8 kilogs, à M. E..., rue des Trois-Fours, à Toulouse. Présenté le 7 février 1950, en clinique parasitologie. Alternative de diarrhée et constipation, alimentation humaine non exclusive, le chien aimant vagabonder. Dans les selles, rejet fréquent d'anneaux de ténia.

Dans les conditions habituelles administration de 2 cc. de Toluène, soit 0,4 cc. par kilogs 6 heures après, à la suite d'efforts prolongés, rejet dans des matières dures, enveloppées d'un mucus assez abondant (un verre à liqueur) de deux Dipylidium sans Scolex et 4 Dipylidium avec leur Scolex. Par ailleurs, nous distinguons une chaîne incomplète de Tænia serrata.

Le lendemain, les jours suivants, selles normales, toujours un peu dures, mais l'appétit demeure excellent.

Les examens coprologiques des 15 et 22 février restent négatifs.

Observation XXVIII. — Chienne épagneule breton, 18 mois, à Mme C..., rue Benjamin-Constant, à Toulouse. Malgré une vermifugation à base d'Arécoline, il y a trois semaines, cette chienne est présentée en clinique de parasitologie, le 1er mars 1950, car elle n'a pas cessé d'expulser régulièrement deux ou trois anneaux de ténia chaque jour, bien que son appétit se soit amélioré.

Dans les conditions habituelles, administration de 3 cc. de Toluène pour un poids vif de 9 kilogs, soit 0,33 cc. par kilog. Une heure après, rejet de matière fécales ramollies, contenant 4 Dipilidum dont 3 avec leur Scolex et 2 T. Serrata, dont 1 seul entier.

Le lendemain, un examen coprologique minutieux permet d'isoler un Scolex de T. serrata.

Les jours suivants, appétit toujours excellent, selles normales, mais sans rejet d'anneaux de ténia.

Un mois plus tard, le propriétaire nous représente l'animal qui recommence à expulser depuis trois jours des anneaux de ténia bien que son appétit demeure excellent.

Nouvelle administration de 6 cc. de Toluène, soit 0,8 cc. par kilogs très bien supporté. Moins de 10 minutes plus tard, rejet de matières ramollies dans 2 verres à liqueur de mucus et contenant deux Dipilidium entiers et 1 T. serrata entier.

Les examens coprologiques effectués 8-15 jours et un mois plus tard, restent négatifs. L'animal a pris de l'embonpoint et l'appétit demeure excellent.

Observation XXIX. — Chienne griffon, 2 ans, 11 kilogs, à M. P..., avenue d'Empalot, à Toulouse, présentée le 7 février 1951 en clinique de parasitologie pour diarrhée, parfois striée de sang et contenant fréquemment des œufs de ténia.

Bien que l'axamen coprologique du 7 février n'ait révélé aucune trace de parasitisme, nous administrons 3 cc. de Toluène dans les conditions habituelles, soit près de 0,3 cc. par kilog. L'animal mis en observation expulse dans la journée des matières fécales diarrhéiques, brunes, à odeur forte et désagréable, ne contenant que des chaînes de T. serrata incomplètes. Le lendemain, aucune trace de ténia dans les selles. Mais celles-ci demeurent diarrhéiques.

Nous renouvelons trois jours plus tard l'administration de Toluène à la dose de 6 cc., soit près de 0,6 cc. par kilog, suivie du rejet en un quart d'heure de 3 T. serrata avec leur Scolex.

En complétant ce traitement par de l'Entérovioforme (antiseptique intestinal à base de Bromochloroxyquinoléine), la diarrhée s'amende rapidement ; 8 et 15 jours plus tard, les examens coprologiques restent négatifs.

Observation XXX. — Deux chiennes cocker mère et fille, à Mme G..., avenue de la Colonne, à Toulouse, présentées en clinique de parasitologie, le 3 février 1950.

Ces chiennes, âgées respectivement de 3 ans pour un poids vif de 12 kilogs, et 7 ans pour un poids vif de 14 kilogs, menant une vie sédentaire, perdent de l'appétit depuis 15 jours, trois semaines. Dans les excréments, nous constatons la présence de quelques anneaux de ténia.

Après une diète hydrique de 12 heures, nous administrons à chaque animal, 0,2 cc. de Toluène par kilog de poids vif. La journée s'écoule sans trouble particulier, dans la soirée seulement, l'aînée des chiennes expulse 2 T. serrata dont un entier. Le lendemain aucun Cestode n'est expulsé.

Les examens coprologiques effectués 8 et 15 jours plus tard restent négatifs, l'appétit est revenu excellent.

Observation XXXI. — Chienne loulou, 2 ans, à Mme J..., rue des Filatiers, à Toulouse. Présentée en clinique de parasitologie, le 21 mars 1950, pour helminthiase.

En effet, cette chienne expulse régulièrement des anneaux de ténia, même parfois de longues chaînes. Malgré cela, l'appétit reste excellent pour une nourriture à base de déchets de cuisine.

Après une diète hydrique de 12 heures, administration de 4 cc. de Toluène pour un poids vif de 7 kg. 500, soit un peu plus de 0,5 cc. par kilog. L'animal vomit 10 minutes plsu tard, 2 capsules vides dans un amas glaireux à odeur benzénique.

Malgré ce petit incident, et sans administration supplémentaire de Toluène, la chienne expulse dans les selles colorées superficiellement de grisaille, 4 Tænias serrata entiers, puis une chaîne incomplète de T. Serrata.

Quinze jours et trois semaines plus tard, les selles sont normales, sans trace de parasites.

Observation XXXII. — Chienne cocker, 3 ans, 8 kilogs, à M. S..., port Saint-Sauveur, Toulouse.

Il y a deux mois, traitée par une spécialité pharmaceutique à base de Camala et Noix d'Arec, cette chienne continue, malgré cela, à expulser régulièrement toutes les trois semaines environ, une longue chaîne de T. Marginata.

Le 24 février 1950, après une diète hydrique de 12 heures,

administration de 4 cc. de Toluène, soit 0,5 cc. par kilog. L'animal ne rejette rien dans la journée et les selles sont à peine ramollies.

Un examen coprologique effectué le lendemain montre des fragments de T. Marginata jaunis.

Nouveaux examens coprologiques, les 2, 10 et 21 mars, sans trace de parasites.

Observation XXXIII. — Beagle de deux mois, 1 kg. 500, à M. M..., camp de la Cépière, présenté en Clinique de parasitologie, le 1er février 1950.

Cet animal expulse souvent dans des selles diarrhéiques des anneaux de Dipilidium. L'appétit demeure excellent, à noter, toutefois, quelques marques de rachitisme aux genoux. L'animal, qui vomissait parfois dans la journée, est soigné au sirop de menthol, alterné avec du sirop de Citrate de soude pendant 48 heures ; puis nous administrons dans les conditions habituelles 1 cc. de Toluène, très bien supporté. Le lendemain matin seulement rejet de 2 T. serrata entiers.

Le 7 février, nous revoyons l'animal qui a reçu entre temps une alimentation reconstituante vitaminée, il va très bien. Un examen coprologique reste négatif, ainsi que ceux effectués 8 et 15 jours plus tard.

Le 3 mars, nouveau rejet de deux anneaux de ténia, administration de 2 cc. de Toluène, soit plus de 1 cc. par kilog, très bien supporté.

Les examens coprologiques des 15 et 25 mars restent négatifs.

Observation XXXIV. — Chatte 2 ans, chartreuse, à Mme E..., avenue Camille-Pujol, Toulouse.

Présentée, le 15 mai 1950, en clinique de parasitologie.

A la suite de la mise bas d'un chaton qui a trois semaines, cette chatte reste abattue, manquant de vigueur et d'appétit. Par ailleurs, sa propriétaire l'a vue vomir deux Ascarides hier au soir. Les selles contiennent de temps à autre des anneaux de ténia.

Administration de 2 cc. de Toluène pour un poids vif de 2 kg. 500, soit près de 1 cc. par kilog, suivie du rejet quasi-immédiat de 3 Toxocara mystax et deux ténias crassicollis entiers dans des selles légèrement ramollies et spumeuses.

Le lendemain, nouveau rejet de 2 Toxocara mystax.

Après une alimentation reconstituante vitaminée, l'animal reprend de jour en jour des forces.

Deux examens coprologiques effectués 8 et 20 jours plus tard restent négatifs.

Observation XXXV. — Setter irlandais, 8 semaines, 3 kg. 500, à Mlle B..., rue Riquet.

Présenté en clinique de parasitologie, le 27 avril 1950, cet animal rachitique, alimenté presque exclusivement au laitage sucré, a le ventre ballonné, l'appétit irrégulier des selles diarrhéiques spumeuses. Un examen coprologique montre de nombreux anneaux de ténia et 10 à 14 œufs d'Ascarides par champ.

Dans les conditions habituelles, l'animal reçoit 2 cc. de Toluène, suivis du rejet en vingt minutes dans des selles diarrhéiques et colorées en gris plombé de 8 Toxocara canis et 2 T. serrata entiers.

La journée s'achève par le rejet de 2 Toxocara canis. La diarrhée s'amende en 48 heures et le propriétaire n'observe plus d'anneaux de ténia dans les selles.

Deux examens coprologiques effectués 8 et 17 jours restent négatifs.

Observation XXXVI. — Berger allemand, 2 ans, à M. B..., avenue du Cimetière, Toulouse.

Présenté le 22 avril 1950, en Clinique de Parasitologie pour Helminthiase.

Cet animal, maigre, au poil terne et rèche, effectue souvent la marche en traîneau et expulse des anneaux de ténia dans les selles.

Dans les conditions habituelles, nous administrons 14 cc. de Toluène pour un poids vif de 28 kilogs, soit 0,5 cc. par kilog. Il faudra attendre la fin de la soirée pour le voir expulser dans des selles légèrement diarrhéiques, après quelques épreintes 4, puis 3 et 1 Toxocara léonina, ainsi que 6 puis, puis 2 Tænia échinocoques. Un examen minutieux des fœcès nous fait identifier.

Le lendemain, nouveau rejet de 3 Toxocara léonina jaunis. L'animal reprend, par la suite, de jour en jour de la vigueur. Les examens coprologiques effectués les 12 et 29 mars se révèlent négatifs.

Observation XXXVII. — Chienne loulou, 17 mais, à Mme R..., Parc du Calvaire, à Toulouse.

Présentée en clinique de parasitologie, le 2 février 1950, car, malgré un appétit excellent, elle vomit depuis une quinzaine de jours et a rejeté ainsi deux Ascarides. L'examen coprologique montre 8 et 10 œufs de Toxocara par champ.

Dans les conditions habituelles, administration de 6 cc. de Toluène pour un poids vif de 11 kg. 500, soit un peu plus de 0,5 cc. par kg. suivi, une heure et demie après, du rejet de 6 Toxocara canis et, 2 Tænia echinocoques sont identifiés dans les selles expulsées.

Trois jours plus tard, les examens coprologiques restent négatifs ainsi que ceux effectués le 17 février suivant.

Observation XXXVIII. — Loulou nain, 2 mois et demi, à Mme F..., rue Pradelle à Toulouse.

Présenté à la clinique de parasitologie le 12 février 1950.

Depuis 8 jours, cet animal manque de vigueur, d'appétit et a tendance à la constipation avec rejet quotidien d'anneaux de Tænia.

Un examen coprologique montre 8 œufs de Toxocara par champ et des anneaux de Tænia nécessitant l'administration de 2 cc., soit (l'animal pesant 1,5 kg.) 1 cc. par kg. sans trouble apparent suivie du rejet, 4 heures plus tard, de 6 Toxocara canis et deux Dipylidium caninum entiers.

Les selles du lendemain contiennent deux Toxocara canis, 6 œufs de Toxocara par champ et 1 Dipylidium.

Huit et quinze jours plus tard, les examens coprologiques restent sans trace de parasites mais, le 15 mars suivant, nous décelons des anneaux de Tænia dans les selles nécessitant l'administration de 2 cc. de Toluène, sans trouble apparent et provoquant l'expulsion d'un long Dipylidium caninum entier.

L'animal est revu les 20 et 29 mars sans que les selles révèlent de parasitisme.

Observation IXL. — Chienne cocker, 1 mois et demi, à Mme G..., rue des Polinaires, Toulouse.

Présentée le 18 mars 1951 en clinique de parasitologie.

Malgré un appétit excellent, cette jeune chienne, bien que nourrie surtout au lait de vache présente des dystrophies osseuses et des selles diarrhéiques depuis 8 jours.

L'examen coprologique montrant 6 et 8 œufs de Toxocara par champ et des anneaux de Tænia, nous administrons dans les conditions habituelles 2 cc. de Toluène pour un poids de 2 kg., soit 1 cc. par kg. suivis du rejet en 10 minutes de 4 Toxocara canis et 2 Dypilidium caninum entiers dans les selles diarrhéiques.

Le lendemain matin, nouveau rejet de 2 Toxocara Canis et un Dipylidium caninum entier dans les selles à peine ramollies.

Des examens coprologiques effectués 15 jours et 3 semaines plus tard sont restés négatifs et les selles étaient normales. Par ailleurs, une alimentation reconstituante et vitaminée transformaient l'animal.

Observation XL. — Bouvier des Flandres, 15 mois, 33 kg. 400 à M. C..., rue Viguerie, Toulouse.

Présenté en clinique de parasitologie le 25 avril 1950.

Malgré l'administration de nombreux traitements contre les parasites intestinaux plus ou moins heureux, aux dires du propriétaire, cet animal d'un tempérament très vagabond se réinfeste régulièrement. Actuellement, il rejette dans des selles très fermes, ds anneaux de Tænia et des Ascarides. Dans les conditions habituelles, nous administrons 16 cc. de Toluène, soit un peu plus de 0,5 cc. par kg. Mais il faudra attendre le lendemain après l'administration d'un lavement d'eau savonneuse pour provoquer l'expulsion d'une pelote de 8 Toxocara léonina et 6 Dipylidium Caninum entiers.

Des examens coprologiques effectués 8 et 17 jours plus tard, restent négatifs.

Observation XLI. — Epagneul breton, 3 ans, 16 kg., à M. B..., rue Clément-Ader, Toulouse présenté en clinique de parasitologie le 2 juin 1950.

Cet animal manque de vigueur et d'appétit et son propriétaire observe persque quotidiennement le rejet d'anneaux de Tænia dans les selles.

Dans les conditions habituelles, nous administrons 10 cc. de Toluène, soit un peu plus de 1,5 cc. par kg. L'animal expulse rapidement 6, puis 4 Toxocara Canis et 2 Dipylidium Caninum.

Le lendemain et les jours suivants, l'animal reprend son appétit et les examens coprologiques effectués les 6 et 12 juin restent négatifs.

Un an après, le 16 juin 1951, l'animal est représenté en clinique de parasitologie pour Téniasis et son propriétaire demande une nouvelle administration de Toluène pour son chien qui est resté jusqu'au début du mois sans rejeter d'anneaux de Tænia.

Observation XLII. — Cocker 15 mois, 9 kg., à M. L..., à Castelginest (Haute-Garonne).

Malade depuis trois semaines avec des selles diarrhéiques parfois striées de sang, d'appétit capricieux, ce chien nous est présenté le 18 février 1950. La température rectale étant de 37°9, l'examen coprologique révélant 15 et 17 œufs d'Ascarides et 10 œufs de Trichures par préparation, nous administrons un peu plus de 0,5 cc. par kg., suivis du rejet en 20 minutes de 12 Toxocara et 4 T. serrata.

Huit jours plus tard, l'examen coprologique montre 2 œufs de Trichures, nécessitant dans les conditions habituelles l'administration de 5 cc. de Toluène.

Les examens coprologiques des 2-7 et 15 mars suivants restent négatifs.

Observation XLIII. — Berger allemand, 3 mois, 8 kg., à M. S..., allées Jean-Jaurès à Toulouse.

Animal présenté le 14 mars 1950 en clinique de parasitologie car, malgré une alimentation lactée et carnée, présente eds dystrophies osseuses, de l'inappétence, depuis 48 heures et de la constipation par intermittence. Le poil est terne.

Un examen coprologique révèle 18 œufs de Toxocara et un œuf de Trichure par préparation.

Après une diète hydrolactée de 12 heures, administration de 4 cc. de Toluène, soit un peu moins de 0,5 cc. par kg. suivis du rejet en 4 heures, dans des selles dures, mais enveloppées d'un mucus assez abondant de 8, puis 4 Toxocara canis et 2 T. Serrata entiers.

L'examen coprologique du lendemain montre 1 œuf d'Ascaride et 1 œuf de Trichocéphale par champ.

Mais les examens coprologiques effectués les 25 et 30 mars restent négatifs.

Il est donc intéressant d'observer que, sous l'effet du Toluène administré aux doses de 0,2 à 0,5 cc. par kilog de poids vif, le rejet des différentes variétés de Ténias est constant, mais s'échelonne en général sur 24 à 48 heures et malheureusement n'est pas toujours suffisant pour entraîner la stérilisation complète du tractus digestif.

Il est donc nécessaire d'effectuer dans les trois semaines suivantes des examens coprologiques pour renouveler, en cas de récidive l'administration de Toluène.

CONCLUSION

Au terme de cette étude, il s'avère que le Toluène, dont l'importance en chimie pharmaceutique est de premier ordre, est susceptible de larges applications en parasitologie vétérinaire.

Son action anthelminthique, comme nous venons de le voir, mérite de retenir l'attention. Doué d'une très faible toxicité chez les organismes supérieurs, sa marge de sécurité est suffisamment grande pour éviter tout risque d'accidents. Il se montre, chez les carnivores domestiques, particulièrement actif contre les Ascarides et les Strongles intestinaux dès la dose de 0,2 cc. par kg. de poids vif.

Contre les Trichures et les Cestodes, son action, bien que moins régulière, n'est pas négligeable aux doses de 0,2 cc. à 0,5 cc., la stérilisation du tractus digestif devant être contrôlée 15 jours à 3 semaines plus tard par les examens coprologiques.

Ainsi, le Toluène joint à une faible toxicité des propriétés anthelminthiques polyvalentes qui doivent le classer parmi les anthelminthiques actuels du chien et du chat, à la dose habituelle de 0,5 cc. par kilog de poids vif.

Vu : *Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire rapporteur :*
BRIZARD.

Vu : *Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire :*
P. PONS.

Vu : *Le Président de la Thèse :*
CAUJOLLE.

Vu : *Le Doyen :*
BRUSTIER

Vu et permis d'imprimer,
Toulouse, le 27 juin 1951
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

BERTIN (J.). — Emploi de la Thiodiphényl Amine dans le traitement de certaines Helminthoses des Carnivores domestiques (*Thèse Alfort*, 1949).

BRIZARD. — *Cours Magistral de Parasitologie Vétérinaire*, 1947-48-49.

— *Antiparasitaires actuels* (*Revue de Médecine Vétérinaire*, nov. 1950, pages 529..., 44).

DEVÉ. — Rôle du chien d'abattoire dans l'Etiologie de l'Echinococcose (*Société de Biologie*, 28 juillet 1906).

DERVILLÉE (P.) et L'EPÉE (P.). — Le Benzolisme (*Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 16.046 Aa, p. 4 et suivantes.)

ENZIE (E. I.). — *The Journal of Agricultural Research* (The effet of Toluen on Nematode infestation in dogs), janvier 1947, vol. 35, n° 1.

FLORENCE (G.). — *Précis de chimie Biologique et Médicale*, p. 916-21.

GODFRAIN. — Cours magistral de chimie Pharmaceutique, 1947-48.

HALB (M. C.). — Anthelminthic traitment of Nematode infestations in dogs (*The journal of the American Veterinary Medical Association*, vol. 63, 1928).

HENRY. — Les nouvelles médications anthelminthiques (*Recueil de l'Ecole Vétérinaire d'Alfort*, 1931, tome 7, n° 11).

HERRAULT. — Les Tænia du chien à Toulouse (*Thèse Paris*, 1918).

LAMSON (P. I.), BROWN (H. W.), ROBBINS (B. H.), WARD (C. B.), FIELD. — Traitment of ascariasis, ancylostomiasis and Trichuriasis with hexyl resorcinol. (*The American Journal of Hygiène*, vol. 13, n° 3, p. 803-822, mai 1931).

LAMSON (P. I.), WARD (C. B.). — The chemotherapy of Helminth infestations. (*The Journal of Parasitologie*, mars 1932, vol. 18, p. 173-199.

LEBEAU. — Elevage et Médecine du chien, 1947.

LEMOINE. — Dangers des chiens d'appartement et maladies qui s'y rapportent. *Thèse Paris*, 1925.

LESPAGNOL (A.). — Pharmacie chimique avec les préparations industrielles des médicaments, 1945, p. 104-308-393-406.

LETOURNEUR. — Les hôtes habituels de nos appartements et du danger qu'ils présentent (*Thèse Paris*, 1905).

MAROTEL. — Parasitologie vétérinaire, 1949.

MIAULT (A.). Les dangers du Tænia échinocoque. *Thèse Toulouse*, 1948.

NEUMANN. — *Traité des parasites et maladies parasitaires des animaux domestiques.*

NEVEU-LEMAIRE. — *Traité de Helminthologie médicale et vétérinaire*, 1942.

PERROT. — Matières premières usuelles du règne végétal. *Thérapeutique - Hygiène - Industrie*, 1943-44, Tome II, p. 1.462... 65.

POLONOWSKI et LESPAGNOL. — *Eléments de chimie organique biologique.*

RULLIER (J.). — *Le laboratoire du Praticien vétérinaire.* 1948.
RAILLET (A.), HENRY (A). — Recherches sur les Ascarides des Carnivores (*Comptes Rendus des Sciences de la Société de Biologie,* Tome 70, p. 12).
TIAN (A.) et ROCHE (J.). — *Précis de chimie,* 1942, 3me édition, p. 673-74-75.

TABLE DES MATIERES

Introduction	7
Préparation industrielle du Toluène	9
Propriétés physiques	14
Propriétés chimiques	15
Toxicité - Métabolisme	20
Administration du Toluène	29
Le Toluène et quelques Helminthiases	34
Le Toluène et les Cestodes	47
Conclusion	56
Bibliographie	57